



Università degli Studi di Pisa  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Dipartimento di Endocrinologia e Rene  
Sezione di Endocrinologia

*Dottorato di Ricerca in Scienze Endocrine e  
Metaboliche*

*Presidente: Prof. Aldo Pinchera*

**TESI DI DOTTORATO**

# **OBESITÀ E RISCHIO CARDIOVASCOLARE**

RELATORE  
Prof. Paolo Vitti

CANDIDATO  
Dott.ssa Giovanna Scartabelli

*Anni Accademici 2005 - 2006 – 2007*

*A Nicola,  
a Giulia e alla Vita*

## INDICE

<b>1 - PUBBLICAZIONI DELL'AUTORE CHE HANNO CONTRIBUITO ALLA STESURA DELLA TESI.....</b>	<b>pag.</b>
2	
<b>2 - ESTRATTI DI COMUNICAZIONI PRESENTATI A CONGRESSI NAZIONALI E INTERNAZIONALI.....</b>	<b>pag.</b>
4	
<b>3 - INTRODUZIONE E REVISIONE CRITICA DELLA LETTERATURA .....</b>	<b>pag.</b>
17	
<b>3.1 - Epidemiologia .....</b>	<b>pag.</b>
18	
<b>3.2 – Genetica .....</b>	<b>pag.</b>
27	
<b>3.3 - Tessuto adiposo come organo endocrino .....</b>	<b>pag.</b>
32	
<b>3.3.1 - <i>Metabolismo della cellula adiposa</i>.....</b>	<b>pag.</b>
32	
<b>3.3.2 - <i>Effetti dell’alterato metabolismo degli acidi grassi liberi</i> .....</b>	<b>pag.</b>
37	
<b>3.3.3 - <i>Tessuto adiposo e infiammazione</i> .....</b>	<b>pag.</b>
39	
<b>3.4 - Complicanze dell’obesità .....</b>	<b>pag.</b>
52	
<b>3.4.1 - <i>Obesità e cuore</i> .....</b>	<b>pag.</b>
52	
<b>3.4.2 - <i>Steatosi epatica</i> .....</b>	<b>pag.</b>
55	

**3.4.3 - La sindrome delle apnee ostruttive durante il sonno ..... pag.**

59

**4 - SCOPO DELLO STUDIO ..... pag.**

67

**5 - PAZIENTI E METODI ..... pag.**

67

**6 - RISULTATI ..... pag.**

70

**7 - DISCUSSIONE ..... pag.**

75

**8 - FIGURE E TABELLE ..... pag.**

95

**9 - BIBLIOGRAFIA ..... pag.**

103

**10 - RINGRAZIAMENTI ..... pag.**

128

## **1 - PUBBLICAZIONI DELL'AUTORE CHE HANNO CONTRIBUITO ALLA STESURA DELLA TESI**

F. Santini, M. Maffei, G. Ceccarini, C. Pelosini, **G. Scartabelli**, V. Rosellini, C. Chiellini, A. Marsili, S. Lisi, M. Tonacchera, P. Agretti, L. Chiovato, C. Mammoli, P. Vitti and A. Pinchera. Genetic Screening for Melanocortin-4 Receptor Mutations in a Cohort of Italian Obese Patients: Description and Functional Characterization of a Novel Mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 904-908.

F. Santini, A. Marsili, C. Mammoli, R. Valeriano, **G. Scartabelli**, C. Pelosini, M. Giannetti, R. Centoni, P. Vitti and A. Pinchera. Serum concentrations of adiponectin and leptin in patients with thyroid dysfunctions. *J. Endocrinol Invest* 2004; 27: RC5-RC7.

C. Chiellini, F. Santini, A. Marsili, P. Berti, A. Bertacca, C. Pelosini, **G. Scartabelli**, E. Pardini, J. López-Soriano, R. Centoni, A.M. Ciccarone, L. Benzi, P. Vitti, S. Del Prato, A. Pinchera, and M. Maffei. Serum Haptoglobin: a Novel Marker of Adiposity in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2678-2683.

F. Santini, M. Brunetti, C. Lippi, R. Jaccheri, **G. Scartabelli**, R. Valeriano, F. Valenti, E. Macchi, E. Griesi, C. Verdiani, A. Marsili, M. Giannetti, G. Ceccarin, M. Biddau, F. Lemmi, C. Canu, E. Virgone, G. Baracchini, A. Pinchera. Indagine epidemiologica sulla prevalenza del sovrappeso e dell'obesità nella popolazione scolare pisana. *Toscana Medica*, n° 4 Aprile 2004, 9 -12.

F. Santini, A. Pinchera, A. Marsili, G. Ceccarini, M.G. Castagna, R. Valeriano, M. Giannetti, D. Taddei, R. Centoni, **G. Scartabelli**, T. Rago, C. Mammoli, R. Elisei and P. Vitti. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:124-127.

C. Lippi, F. Santini, F. Valenti, E. Macchi, F. Lemmi, G. Ceccarini, **G. Scartabelli**, R. Valeriano, A. Marsili, M. Giannetti, R. Jaccheri, P. Fierabracci, M. Biddau, B. Simonetti, A. Calderone, M. Mauri, E. Virgone, G. Baracchini,

G.B. Cassano and A. Pinchera. Body dissatisfaction and body mass index in an Italian sample aged 11-15 years. *Obesity and Metabolism* 2006; 2: 165 – 171.

M. Maffei, **G. Scartabelli**, F. Santini. *Obesità e sistema endocrino*, 2006 - Genetica dell'obesità, Cap 3, pag. 25 – 47

F. Santini, **G. Scartabelli**, A. Pinchera. *Obesità 2006: rapporto su una pandemia* (pubblicato sul sito della Società Italiana dell'Obesità: [www.sio-obesita.org/documenti/sio](http://www.sio-obesita.org/documenti/sio))

F. Santini, M. Giannetti, S. Mazzeo, P. Fierabracci, **G. Scartabelli**, A. Marsili, R. Valeriano, A. Pucci, M. Anselmino, V. Zampa, P. Vitti, and A. Pinchera. Ultrasonographic evaluation of liver volume and the metabolic syndrome in obese women. *J. Endocrinol. Invest.* 2007; 30: 104 – 110.

V. Di Bello, F. Santini, A. Di Cori, A. Pucci, F. Talini, C. Palagi, M.G. Delle Donne, A. Marsili, P. Fierabracci, R. Valeriano, **G. Scartabelli**, M. Giannetti, M. Anselmino, A. Pinchera, M. Mariani. Effects of bariatric surgery on early myocardial alterations in adult severely obese subjects. *Cardiology* 2007; 17: 241-248.

G. Salvetti, **G. Scartabelli**, F. Santini. *Obesità e patologia cardiovascolare*. Collana: Argomenti in temi di sovrappeso e obesità. Edizioni Mediserve 2008.

## 2 - ESTRATTI DI COMUNICAZIONI PRESENTATI A CONGRESSI NAZIONALI E INTERNAZIONALI

C. Lippi, F. Santini, F. Valenti, E. Macchi, F. Lemmi, G. Ceccarini, **G. Scartabelli**, R. Valeriano, A. Marsili, M. Giannetti, R. Jaccheri, P. Fierabracci, M. Biddau, E. Virgone, G. Baracchini and A. Pinchera. Body dissatisfaction related to body mass index in a Italian school-based sample aged 6 -11,5 years. Obesity reviews 6, suppl. 1, 2005, P 426

A. Marsili, F. Santini, A. Palla, **G. Scartabelli**, M. Giannetti, P. Fierabracci, A. Pucci, R. Valeriano, M. Tosti Balducci, FL Giusti, N. Carpené, M. Di Giorgio, P. Vitti and A. Pinchera. Relevance of sleep-disordered breathing in patients with severe obesity. Obesity reviews 6, suppl. 1, 2005, P 478

A. Pucci, F. Santini, D. Giorgi, C. Palagi, MG Delle Donne, P. Fierabracci, M. Giannetti, A. Marsili, R. Valeriano, **G. Scartabelli**, P. Vitti, V. di Bello and A. Pinchera. Early pre-clinical abnormalities of global and regional left ventricular function in obesity: a Color Doppler Imaging Study. Obesity reviews 6, suppl. 1, 2005, P 501

M. Giannetti, F. Santini, S. Mazzeo, P. Fierabracci, R. Valeriano, **G. Scartabelli**, A. Pucci, A. Marsili, B. Solito, M. Anselmino, P. Vitti, M. Rossi and A. Pinchera. Hepatic volume and the metabolic syndrome (MS) in obesity. Obesity reviews 6, suppl. 1, 2005, P 671

Giannetti M., Santini F., Mazzeo S., Fierabracci P., **Scartabelli G.**, Valeriano R., Pucci A., Marsili A., Biddau M., Anselmino M., Vitti P., Pinchera A. Hepatic

volume and the metabolic syndrome (MS) in obesity. J. Endocrinol. Invest. 28 (Suppl. to no. 4): 2005, pag 49 - PP 124

Pucci A., Santini F., Giorgi D., Palagi C., Delle Donne M.G., Fierabracci P., Giannetti M., Marsili A., Valeriano R., **Scartabelli G.**, Vitti P., Di Bello V., Pinchera A. Early pre-clinical abnormalities of global and regional left ventricular function in obesity: a Color Doppler imaging study. J. Endocrinol. Invest. 28 (Suppl. to no. 4): 2005, pag 88 - PP 273

Lippi C., Santini F., Valenti F., Macchi E., Lemmi F., Ceccarini G., **Scartabelli G.**, Valeriano R., Marsili A., Giannetti M., Jaccheri R., Fierabracci P., Biddau M., Virgone E., Baracchini G. and Pinchera A. Body dissatisfaction related to body mass index in a school-based sample aged 6 -11,5 years. J. Endocrinol. Invest. 28 (Suppl. to no. 4): 2005, pag 88 - PP 274

**Scartabelli G.**, Santini F., Palla A., Giannetti M., Fierabracci P., Pucci A., Valeriano R., Marsili A., Carpené N., Di Giorgio M., Vitti P., Pinchera A. relevance of sleep-disordered breathing in patients with severe obesity. J. Endocrinol. Invest. 28 (Suppl. to no. 4): 2005, pag 89 - PP 276

Santini F., Fierabracci P., Anselmino M., Valeriano R., **Scartabelli G.**, Marsili A., Giannetti M., Pucci A., Solito B., Rossi M., Pinchera A. Obesità, sindrome metabolica e patologie associate. Syllabus 13° Congresso Nazionale Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità, Pescasseroli 19-21 maggio 2005, pg 69



Lippi C., Santini F., Anselmino M., Macchi E., Valenti F., Lemmi F., Jaccheri R., Fierabracci P., Valeriano R., **Scartabelli G.**, Giannetti M., Marsili A., Pucci A., Rivi P., Solito B., Rossi M., Pinchera A. La valutazione psicologica del paziente candidato ad intervento di chirurgia bariatrica. Syllabus 13° Congresso Nazionale Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità, Pescasseroli 19-21 maggio 2005, pg 72

M. Giannetti, F. Santini, M. Anselmino, S. Mazzeo, P. Fierabracci, **G. Scartabelli**, R. Valeriano, A. Pucci, A. Marsili, B. Solito, P. Vitti, M. Rossi, A. Pinchera. Volume epatico e sindrome metabolica nel grande obeso. Syllabus 13° Congresso Nazionale Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità, Pescasseroli 19-21 maggio 2005, pg 105

Ruocco L., Pellegrini G., Mammoli C., Pelosini C., Fortunato D., Giannetti M., Pucci A., Marsili A., **Scartabelli G.**, Rocco V., Fierabracci P., Pavia T., Mangianiello M., Santini F., Pinchera A. Correlation between fasting plasma homocysteine levels and various components of the metabolic syndrome in obese women. La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio Vol 1, Suppl n° 3, 2005. F-15

M. Giannetti, F. Santini, M. Di Giorgio, **G. Scartabelli**, P. Fierabracci, A. Marsili, R. Valeriano, I. Ricco, G. Galli, A. Pucci, N. Carpené, P. Vitti, A. Palla, and A. Pinchera. Clinical, functional and polysomnographics parameters in severely obese patients. Endocrine-Abstracts Vol 11, P 371 - 8th European Congress of Endocrinology incorporating the British Endocrine Societies 1-5 april 2006, Glasgow, UK

M. Giannetti, F. Santini, P. Fierabracci, M. Anselmino, B. Solito, **G. Scartabelli**, R. Valeriano, A. Marsili, G. Salvetti, A. Pucci, G. Galli, I. Ricco, M. Rossi, A. Pinchera. Changes in regional adiposity and improvement of various metabolic parameters after bariatric surgery. Abstract of oral presentation 2 th Congress of IFSO, Lyon, April 27-29 april, 2006. Obesity Surgery, 16: 396, 2006

M. Giannetti, F. Santini, P. Fierabracci, M. Anselmino, B. Solito, **G. Scartabelli**, R. Valeriano, A. Marsili, G. Salvetti, A. Pucci, G. Galli, I. Ricco, A. Pinchera. Changes in regional adiposity and improvement of various metabolic parameters after bariatric surgery. J. Endocrinol. Invest. 29 (Suppl. to no. 4): 2006, P161, pag. 62.

A. Pucci, V. Di Bello, A. Di Cori, E. Talini, M. Giannetti, G. Salvetti, **G. Scartabelli**, A. Marsili, M. Anselmino, P. Vitti, F. Santini, A. Pinchera. A. Balbarini. Effects of bariatric surgery on preclinical myocardial alterations in severe obesity. J. Endocrinol. Invest. 29 (Suppl. to no. 4): 2006, P162, pag. 62.

G. Salvetti, F. Santini, P. Fierabracci, **G. Scartabelli**, M. Giannetti, R. Valeriano, A. Marsili, A. Pucci, I. Ricco, G. Galli, A. Viridis, A. Cipriano, A. Salvetti, A. Pinchera. Evaluation of cardiovascular risk in obese women. J. Endocrinol. Invest. 29 (Suppl. to no. 4): 2006, P168, pag. 63.

**G. Scartabelli**, F. Santini, M. Anselmino, P. Fierabracci, G. Galli, I. Ricco, M. Giannetti, G. Salvetti, R. Valeriano, A. Marsili, B. Solito, M. Rossi, A. Pinchera. Predictive factors of success of swedish adjustable gastric banding in obese women. J. Endocrinol. Invest. 29 (Suppl. to no. 4): 2006, P169, pag. 64.

D. Fortunato, P. Fierabracci, **G. Scartabelli**, R. Valeriano, G. Salvetti, A. Marsili, M. Giannetti, A. Pucci, FL Giusti, M. Tosti Balducci, M. Anselmino, B. Solito, M. Rossi, F. Santini, A. Pinchera. Change in body composition after laparoscopic adjustable silicone gastric banding. J. Endocrinol. Invest. 29 (Suppl. to no. 4): 2006, P172, pag. 64.

**Scartabelli G.**, Santini F., Anselmino M., Fierabracci P., Galli G., Ricco I., Giannetti M., Salvetti G., Valeriano R., Marsili A., Solito B., Rossi M., Pinchera A. Fattori predittivi di successo di bendaggio gastrico in un gruppo di donne obese. Obesity and Metabolism, Vol 2, Suppl to No 1, 2006 pg 14 - 054 A

Giannetti M., Santini F., Di Giorgio M., **Scartabelli G.**, Fierabracci P., Marsili A., Valeriano R., Ricco I., Galli G., Pucci A., Carpené N., Salvetti G., Palla A., Pinchera A. La funzione respiratoria nel grande obeso: relazione tra parametri clinici, polisonnografici e spirometrici. Obesity and Metabolism, Vol 2, Suppl to No 1, 2006 pg 16 - 063 A

Salvetti G., Santini F., Fierabracci P., **Scartabelli G.**, Giannetti M., Marsili A., Valeriano R., Pucci A., Ricco I., Galli G., Viridis A., Cipriano A., Salvetti A., Pinchera A. Calcolo del rischio cardiovascolare nella donna obesa. Obesity and Metabolism, Vol 2, Suppl to No 1, 2006 pg 17 - 065 A

Fortunato D., Fierabracci P., **Scartabelli G.**, Valeriano R., Salvetti G., Marsili A., Giannetti M., Pucci A., Mori M., Campanella G., Anselmino M., Solito B., Rossi M., Santini F., Pinchera A. Variazione della composizione corporea dopo

intervento di bendaggio gastrico. Obesity and Metabolism, Vol 2, Suppl to No 1, 2006 pg 19 - 074 A

Camastra S., Muscelli E., Gastaldelli A., Baldi S., **Scartabelli G.**, Pettiti M., Santini F., Pelosini C., Pinchera A., Ferrannini E. Resistenza all'effetto antilipolitico dell'insulina in donne con obesità grave. Obesity and Metabolism, Vol 2, Suppl to No 1, 2006 pg 21 - 083 A

Camastra S., Muscelli E., Gastaldelli A., Baldi S., Nannipieri M., Anselmino M., **Scartabelli G.**, Pettiti M., Bonotti A., Santini F., Ferrannini E. Adiponectinemia ed espressione di adiponectina nel grasso viscerale: rapporti con l'insulino-resistenza nell'obesità grave. Obesity and Metabolism, Vol 2, Suppl to No 1, 2006 pg 31 – 139 A

Salvetti G., Santini F., Fierabracci P., **Scartabelli G.**, Valeriano R., Virdis A., Cipriano A., Taddei S., Pinchera A., Salvetti A. Calcolo del rischio cardiovascolare nella donna obesa. Ipertensione e Prevenzione cardiovascolare, Settembre 2006, Vol 13, n° 3, pag 171

**G. Scartabelli**, F. Santini, M. Anselmino, P. Fierabracci, G. Galli, I. Ricco, M. Giannetti, G. Salvetti, R. Valeriano, A. Marsili, B. Solito, M. Rossi, A. Pinchera. Predictive factors of success of swedish adjustable gastric banding in obese women Obesity Surgery, 17, 2007, pag 123

S. Camastra, E. Muscelli, A. Gastaldelli, S. Baldi, M. Nannipieri, M. Anselmino, **G. Scartabelli**, M. Pettiti, A. Bonotti, F. Santini, E. Ferrannini. Relationship of

circulating levels and adipose tissue expression of adiponectin with insulin resistance in severe obesity. *Obesity Surgery*, 17, 2007, pag 133

G. Galli, F. Santini, M. Giannetti, P. Fierabracci, M. Anselmino, B. Solito, **G. Scartabelli**, R. Valeriano, A. Marsili, I. Ricco, A. Pucci, G. Salvetti, M. Rossi, A. Pinchera. Changes in regional adiposity and improvement of various metabolic parameters after bariatric surgery. *Obesity Surgery*, 17, 2007, pag 133

A. Pucci, V. Di Bello, P. Fierabracci, A. Di Cori, E. Talini, R. Valeriano, M. Giannetti, G. Salvetti, **G. Scartabelli**, A. Marsili, M. Anselmino, B. Solito, M. Rossi, P. Vitti, F. Santini, A. Pinchera, A. Balbarini. Effects of bariatric surgery on preclinical myocardial alterations in severe obesity. *Obesity Surgery*, 17, 2007, pag 134

G. Salvetti, F. Santini, P. Fierabracci, **G. Scartabelli**, M. Giannetti, A. Marsili, R. Valeriano, A. Pucci, I. Ricco, G. Galli, A. Viridis, A. Cipriano, A. Salvetti, A. Pinchera. Evaluation of cardiovascular risk in obese women. *Obesity Surgery*, 17, 2007, pag 135

I. Ricco, P. Fierabracci, D. Fortunato, **G. Scartabelli**, R. Valeriano, G. Salvetti, A. Marsili, M. Giannetti, A. Pucci, G. Galli, ML Giusti, M. Anselmino, B. Solito, M. Rossi, F. Santini, A. Pinchera. Change in body composition after laparoscopic adjustable silicone gastric banding (LAGB). *Obesity Surgery*, 17, 2007, pag 136

Camasta S., Muscelli E., Gastaldelli A., Baldi S., Nannipieri M., **Scartabelli G.**, Anselmino M., Bonotti A., Santini F., Ferrannini E. Relationship of circulating

levels and adipose tissue expression of adiponectin with insulin-resistance in severe obesity. International Journal of Obesity, Vol 31, Suppl 1, 2007 – S 64

Giannetti M., Santini F., Fierabracci P., Anselmino M., Solito B., **Scartabelli G.**, Marsili A., Ricco I., Galli G., Pinchera A. Weight loss, metabolic improvement and reduction of liver volume in obese women after gastric banding. Journal of Obesity, Vol 31, Suppl 1, 2007 - S 114

Salveti G., Santini F., Fierabracci P., **Scartabelli G.**, Valeriano R., Pucci A., Galli G., Viridis A., Solveti A., Pinchera A. Evaluation of cardiovascular risk in obese women. Journal of Obesity, Vol 31, Suppl 1, 2007 - S 135

**Scartabelli G.**, Fierabracci P., Galli G., Ricco I., Pucci A., Salvetti G., Valeriano R., Lamacchia M., Santini F. Predictive factors of success of swedish adjustable gastric banding in obese women. Journal of Obesity, Vol 31, Suppl 1, 2007 - S 136

Ricco I., Fierabracci P., **Scartabelli G.**, Valeriano R., Salvetti G., Marsili A., Pucci A., Rossi M., Santini F., Pinchera A. Changes in body composition after laparoscopic adjustable silicone gastric banding (LASGB). Journal of Obesity, Vol 31, Suppl 1, 2007 - S 137

Camasta S., Muscelli E., Anselmino M., Bonuccelli S., **Scartabelli G.**, Santini F., Santini E., Rossi M., Pinchera A., Ferrannini E. No early effect of Roux-en-Y gastric bypass on insulin-resistance in morbidly obese non-diabetic subjects. Journal of Obesity, Vol 31, Suppl 1, 2007 - S 138

Fierabracci P, Santini F, Anselmino M, Ricco I, Galli G, Martinelli S., **Scartabelli G.**, Valeriano R., Salvetti G., Marsili A., Giannetti M., Pucci A., Solito B., Lamacchia M., Franceschi S., Di Salvo C., Rossi M., Pinchera A. Valutazione endocrinologica dei pazienti obesi candidati alla chirurgia bariatrica. XV Congresso Nazionale della Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità. Bergamo, 3-5 maggio 2007.

Fierabracci P, Santini F, Anselmino M, Ricco I, Galli G, Martinelli S., **Scartabelli G.**, Valeriano R., Salvetti G., Marsili A., Giannetti M., Pucci A., Solito B., Lamacchia M., Franceschi S., Rossi M., Pinchera A. Endocrinological evaluation of obese patients (OB) scheduled for bariatric surgery. J. Endocrinol. Invest. 30 (Suppl. to no. 4): 2007, pg 61 – PP 160

Ricco I, Santini F, Fierabracci P, **Scartabelli G.**, Valeriano R., Salvetti G., Marsili A, Pucci A, Giannetti M, Galli G, Maffei M, Anselmino M, Lamacchia M, Solito B, Franceschi S, Rossi M, Pinchera A. Changes in body composition after laparoscopic adjustable silicone gastric banding (LASGB). J. Endocrinol. Invest. 30 (Suppl. to no. 4): 2007, pg 122 – PP ter 165.

Giannetti M., Santini F., Mazzeo S., Fierabracci P., Anselmino M., Pucci A., Lamacchia M., **Scartabelli G.**, Galli G., Ricco I., Querci G., Jaccheri R., Pinchera A. Weight loss, improvement of metabolic profile and reduction of liver volume in obese women after gastric banding. Obes Surgery (2008); 18: 446

Fierabracci P., Santini F., Martinelli S., Anselmino M., **Scartabelli G.**, Ricco I., Galli G., Salvetti G., Giannetti M., Pucci A., Lamacchia M., Bellini R., Di Salvo C., Pinchera A. Endocrinological evaluation of obese patients (OP) scheduled for bariatric surgery (BS). *Obes Surgery* 2008; 18: 449

Camasta S., Anselmino M., Bonuccelli S., **Scartabelli G.**, Nofrate V., Muscelli E., Mari A., Barsotti E., Santini F., Ferrannini E. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function in morbidly obese subjects. *Obes Surgery* 2008; 18: 458

Giannetti M., Santini F., Mazzeo S., Fierabracci P., Anselmino M., Pucci A., Lamacchia M., **Scartabelli G.**, Galli G., Ricco I., Querci G., Jaccheri R., Pinchera A. Calo ponderale, miglioramento del profilo metabolico e riduzione del volume epatico in donne obese sottoposte ad intervento di posizionamento di bendaggio gastrico. XVI Congresso Nazionale S. I. C. OB. 14-16 Aprile 2008 Capri

Camasta S., Muscelli E., Bonuccelli S., Anselmino M., **Scartabelli G.**, Mari A., Nofrate V., Santini F., Pinchera A., Ferrannini E. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function in morbidly obese subjects. *International Journal of Obesity* 2008; 32: S 27

Fierabracci P., Santini F., Martinelli S., Anselmino M., Ricco I., Galli G., **Scartabelli G.**, Salvetti G., Giannetti M., Pucci A., Bellini R., Di Salvo C., Pinchera A. Endocrinological evaluation of obese patients (OP) scheduled for bariatric surgery (BS). *International Journal of Obesity* 2008; 32: S 94



Salvetti G., Santini F., Pucci A., Fierabracci P., **Scartabelli G.**, Versari D., Martinelli S., Giannetti M., Tamberi A., Valeriano R., Lippi C., Angeli V., Salvetti A., Pinchera A. Anthropometric measures and cardiovascular risk in obese women. *International Journal of Obesity* 2008; 32: S 108

Giannetti M., Santini F., Mazzeo S., Fierabracci P., Anselmino M., Pucci A., Lamacchia M., **Scartabelli G.**, Galli G., Ricco I., Querci G., Jaccheri R., Pinchera A. Weight loss, improvement of metabolic profile and reduction of liver volume in obese women after gastric banding. *International Journal of Obesity* 2008; 32: S 133

Galli G., Santini F., **Scartabelli G.**, Fierabracci P., Salvetti G., Giannetti M., Funicello M., Vottari T., Pelosini C., Martinelli S., Ruocco L., Maffei M., Pinchera A. Serum haptoglobin (Hp) is a marker of visceral obesity *International Journal of Obesity* 2008; 32: S 141

G. Galli, **G. Scartabelli**, P. Fierabracci, G. Salvetti, M. Giannetti, M. Funicello, T. Vottari, C. Pelosini, S. Martinelli, M. Maffei, A. Pinchera, F. Santini. L'aptoglobina sierica rappresenta un indice di obesità viscerale. IV Congresso Nazionale Società Italiana dell'Obesità, Firenze 21-23 maggio 2008 (P 07)

A. Pucci, G. Salvetti, P. Fierabracci, **G. Scartabelli**, D. Versari, S. Martinelli, M. Giannetti, A. Tamberi, R. Valeriano, C. Lippi, V. Angeli, A. Salvetti, A. Pinchera. F. Santini. Distribuzione del tessuto adiposo e rischio cardiovascolare in una popolazione di donne obese. IV Congresso Nazionale Società Italiana dell'Obesità, Firenze 21-23 maggio 2008 (P 34)

V. Angeli, G. Salvetti, R. Jaccheri, C. Lippi, **G. Scartabelli**, R. Valeriano, A. Santalucia, G. Malanima, R. Salerno, E. Maltinti, P. Fierabracci, J. Vitti, C. Herrmann, A. Pinchera, F. Santini. Il programma terapeutico riabilitativo del paziente obeso Bagni di Pisa-Terme San Giuliano: risultati preliminari. IV Congresso Nazionale Società Italiana dell'Obesità, Firenze 21-23 maggio 2008 (P 47)

S. Camastra, E. Muscelli, **G. Scartabelli**, S. Bonuccelli, M. Anselmino, A. Mari, V. Nofrate, E. Barsotti, F. Santini, E. Ferranini. Effetto del Roux-En-Y gastric bypass sulla sensibilità insulinica e sulla funzione beta cellulare in soggetti con obesità grave. IV Congresso Nazionale Società Italiana dell'Obesità, Firenze 21-23 maggio 2008 (P 63)

Giannetti M., Mazzeo S., Fierabracci P., Anselmino M., Pucci A., Lamacchia M., **Scartabelli G.**, Galli G., Ricco I., Querci G., Jaccheri R., Pinchera A. Santini F., Calo ponderale, miglioramento del profilo metabolico e riduzione del volume epatico in donne obese sottoposte ad intervento di bendaggio gastrico. IV Congresso Nazionale Società Italiana dell'Obesità, Firenze 21-23 maggio 2008 (P 73)

Martinelli S., Fierabracci P., Anselmino M., **Scartabelli G.**, Ricco I., Galli G., Salvetti G., Giannetti M., Pucci A., Di Salvo C., Pinchera A. Santini F. Valutazione endocrinologica dei soggetti obesi candidati alla chirurgia bariatrica. IV Congresso Nazionale Società Italiana dell'Obesità, Firenze 21-23 maggio 2008 (P 74)

I. Ricco, P. Fierabracci, **G. Scartabelli**, S. Martinelli, G. Salvetti, A. Pucci, G. Galli, R. Valeriano, M. Maffei, M. Anselmino, A. Pinchera, F. Santini. Variazione dell'aptoglobina sierica e della composizione corporea in soggetti obesi sottoposti ad intervento di bendaggio gastrico regolabile. IV Congresso Nazionale Società Italiana dell'Obesità, Firenze 21-23 maggio 2008 (OR 17)

Giannetti M., Mazzeo S., Fierabracci P., Anselmino M., Pucci A., Salvetti G., Lippi C., **Scartabelli G.**, Galli G., Querci G., Pinchera A. Santini F. Weight loss, improvement of metabolic profile and reduction of liver volume in obese women after gastric banding. J. Endocrinol Invest 2008; 31: P 89, Pg 44

Martinelli S., Fierabracci P., Anselmino M., **Scartabelli G.**, Ricco I., Galli G., Salvetti G., Giannetti M., Pucci A., Di Salvo C., Pinchera A. Santini F. Endocrinological evaluation of obese patients scheduled for bariatric surgery. J. Endocrinol Invest 2008; 31: P 90, Pg 44

G. Galli, **G. Scartabelli**, P. Fierabracci, G. Salvetti, M. Giannetti, M. Funicello, T. Vottari, C. Pelosini, S. Martinelli, M. Maffei, A. Pinchera, F. Santini. Serum haptoglobin (Hp) is a marker of visceral obesity. J. Endocrinol Invest 2008; 31: P 97, Pg 46

I. Ricco, P. Fierabracci, **G. Scartabelli**, S. Martinelli, G. Salvetti, A. Pucci, G. Galli, J. Vitti, R. Valeriano, M. Maffei, M. Anselmino, A. Pinchera, F. Santini. Changes in serum haptoglobin and body composition after laparoscopic adjustable

silicone gastric banding in obese patients. J. Endocrinol Invest 2008; 31: P 99, Pg 46

Salveti G., Pucci A., Fierabracci P., **Scartabelli G.**, Versari D., Martinelli S., Giannetti M., Tamberi A., Valeriano R., Lippi C., Angeli V., Salvetti A., Pinchera A. Santini F. Fat distribution and cardiovascular risk in obese women. J. Endocrinol Invest 2008; 31: P 100, Pg 46

### **3 - INTRODUZIONE E REVISIONE CRITICA DELLA LETTERATURA**

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito l'obesità una condizione cronica caratterizzata da un eccessivo peso corporeo per accumulo di tessuto adiposo in misura tale da influire negativamente sullo stato di salute.

L'eccesso di tessuto adiposo non è di per sé una condizione patologica e nel passato era addirittura ritenuto protettivo nei confronti di epidemie, carestie, malattie croniche nonché indice di prosperità e fecondità. L'obesità è il risultato di un bilancio calorico cronicamente positivo tra un elevato introito calorico e una bassa spesa energetica.

Per quantificare l'eccesso di tessuto adiposo viene utilizzato il calcolo dell'indice di massa corporea (IMC), che deriva dal rapporto fra il peso espresso in Kg e l'altezza espressa in metri al quadrato. Questo indice non differenzia la massa grassa dalla massa magra (muscolare ed ossea) e non tiene conto della distribuzione del tessuto adiposo. Ad oggi l'obesità è una condizione ad elevata prevalenza, che favorisce la comparsa di numerose complicanze (cardiovascolari, metaboliche, respiratorie, ostearticolari e neoplastiche) con conseguente aumento del rischio di mortalità globale per varie cause (1,2). Fra tutte le cause di morte legate a difetti comportamentali, l'obesità e la sedentarietà rappresentano negli USA la seconda causa di mortalità globale (3). I dati ad oggi disponibili fanno ritenere che l'aspettativa di vita si riduca in funzione della precocità di insorgenza dell'obesità e del grado di eccesso di peso e che differisca tra le razze e i sessi. E' stato stimato che l'IMC ottimale per l'età adulta compresa tra i 18 e gli 85 anni dovrebbe essere compreso tra 23 e 25 per la razza bianca e tra 23 e 30 per la razza nera (4,5). I soggetti obesi che adesso sono giovani hanno un rischio di morte più elevato in età più avanzata (6)

### **3.1 - Epidemiologia**

Nelle società ad elevato tenore economico la prevalenza dell'obesità e del sovrappeso sono in costante aumento in tutte le classi di età. L'obesità ha raggiunto una espansione epidemica. L'obesità costituisce oggi, secondo la "World Health Organization" (WHO), uno dei problemi di salute pubblica più visibile e tuttavia ancora trascurato. Si stima che nel mondo vivano circa 300 milioni di individui obesi e la gravità del problema è destinata a peggiorare sia nei paesi industrializzati (Nord America ed Europa) sia in quelli in via di sviluppo (Cina, India, Sud America), con importanti conseguenze in termini di politica economica e sanitaria.

L'obesità costituisce un "paradosso alimentare": mentre nelle nazioni più povere si combatte la denutrizione, nei paesi ad elevato tenore economico o in via di sviluppo è presente una alimentazione qualitativamente e quantitativamente sbagliata che favorisce l'accumulo di tessuto adiposo. Il trasferimento delle abitudini alimentari occidentali dai paesi ricchi a quelli poveri determina un aumento della prevalenza dell'obesità in questi ultimi ma con un'importante differenza: mentre nei paesi in via di sviluppo le classi a rischio di obesità sono quelle economicamente privilegiate, in cui ricchezza e prestigio si traducono in maggiori disponibilità alimentari, nei paesi ricchi e con diffusa abbondanza di cibo le classi sociali più esposte sono quelle a ridotto tenore economico e culturale, meno consapevoli delle problematiche derivanti dall'obesità (7).

Le malattie croniche, cui l'obesità contribuisce in modo determinante, sono causa di circa il 60% dei 56,5 milioni di morti all'anno, e costituiscono il 45,9% del carico totale mondiale di malattie. Si può dire, vista la prevalenza

dell'obesità in molte parti del mondo, che ci si trova di fronte ad una vera e propria epidemia globale di sovrappeso e obesità, una “globesità” come la definisce il WHO, che si sta diffondendo in molti paesi e che può causare, in assenza di una azione immediata, problemi sanitari molto gravi per milioni di persone nei prossimi anni (WHO).

Negli USA, la prevalenza dell'obesità si è dimostrata relativamente costante dal 1960 al 1980 (dal 13,4 al 15%), dopodiché è progressivamente aumentata in entrambi i sessi e per tutte le fasce di età. Negli anni 2003-2004 la prevalenza degli adulti in sovrappeso o obesi era pari al 66,3 %, rispetto al 65,7% del periodo 2001-2002, al 64,5% del periodo 1999-2000 e al 55,9% del periodo 1980-1990; la prevalenza della sola obesità è aumentata dal 22,9% (1980-1990), al 30,5% (1999-2000), al 30,6 % (2001-2002) al 32.2 % (2002-2004) (8).

In Europa, secondo dati riferibili agli anni 2003 e 2004, la prevalenza dell'obesità oscilla da un valore minimo dell'8% della Svizzera e della Norvegia ad un valore massimo del Regno Unito del 23 % e della Grecia (21,9 %).

In Italia il quadro emerge dai dati raccolti fino al 2005 dall'Istituto Nazionale di Statistica (9) con intervalli di tempo non costanti su un vasto campione rappresentativo della popolazione italiana (i dati di peso e di altezza sono stati dichiarati dagli adulti durante un'intervista frontale condotta da un osservatore). Rispetto all'indagine “Multiscopo” condotta dall'ISTAT e riferita al periodo settembre – dicembre 1999, i tassi di prevalenza di sottopeso, normopeso, sovrappeso e obesità riscontrati nel 2005 nella popolazione adulta italiana hanno mostrato in entrambi i sessi e indipendentemente dalla fascia di età:

- una diminuzione della prevalenza del normopeso (dal 53,8 % al 52,6 %)
- un aumento della prevalenza del sovrappeso e dell'obesità dal 33,4 % al 34,2 % e dal 9,1 % al 9,8 %, rispettivamente. E' stato osservato un aumento della

prevalenza del sovrappeso e dell'obesità anche suddividendo la popolazione in base al sesso: per quanto riguarda il sovrappeso nel sesso maschile è stato osservato un aumento dal 42 al 42,5 %, mentre nel sesso femminile è aumentata dal 25,7 % al 26,6 %. La prevalenza dell'obesità nel sesso maschile è aumentata dal 9,1 al 10,5 %, mentre nel sesso femminile è rimasta pari al 9,1 %. Questi dati confermano l'andamento già evidenziato nel periodo del 1999: mentre la prevalenza dell'obesità interessa in misura simile uomini e donne, le differenze di sesso rimangono marcate nella prevalenza del sovrappeso (42,5 % tra gli uomini rispetto al 26,6 % tra le donne). Suddividendo la popolazione in classi di età, indipendentemente dal sesso, la maggior prevalenza di sovrappeso si osserva nelle fasce di età comprese tra i 45 e i 79 anni, con un picco tra i 65 e i 69 anni (46,1 %). Suddividendo le classi di età in base al sesso, la maggior prevalenza di sovrappeso si osserva per il sesso maschile tra i 55 e i 64 anni (53,3%) e per il sesso femminile tra i 65 e i 69 anni (41,1 %). Suddividendo la popolazione in classi di età, indipendentemente dal sesso, la maggior prevalenza di obesità si osserva nelle fasce di età comprese tra i 45 e i 74 anni, con un picco tra i 65 e i 69 anni (15,7 %). Suddividendo le classi di età in base al sesso, la maggior prevalenza di obesità si osserva per il sesso maschile tra i 65 e i 69 anni (16,3%) e per il sesso femminile tra i 70 e i 74 anni (15,7 %). Questi dati sono molto preoccupanti in considerazione delle comorbidità che spesso si associano in queste fasi della vita.

- la prevalenza del sottopeso nel complesso è diminuita dal 3,6% al 3,4 %. Tuttavia è da segnalare anche l'alto tasso di sottopeso che si riscontra nelle donne di età tra i 18-24 anni, che da solo (16,3 %) supera i tassi cumulati di sovrappeso e obesità (10 %) nella stessa classe di età.



L'analisi della distribuzione territoriale del fenomeno ha mostrato dati in aumento rispetto al 1999 e comunque conferma le profonde differenze geografiche nella prevalenza del sovrappeso e dell'obesità: al Sud e nelle Isole si riscontrano i tassi totali più elevati (38,7-3,8 % di sovrappeso e 11,6 – 11,1 % di obesi), mentre nel Nord Ovest si osservano le percentuali più basse (30,5 % di sovrappeso e 8,4 % di obesi).

Dagli ultimi dati ISTAT si conferma l'associazione positiva tra prevalenza di obesità e condizioni socio-economiche svantaggiate (da 8,9 % in coloro che considerano ottime le condizioni economiche a 11,9 % in coloro che le considerano assolutamente insufficienti). Questa relazione si mantiene anche in base alla distribuzione geografica.

Si conferma inoltre l'associazione positiva tra obesità e basso livello di istruzione. Andando ad analizzare la prevalenza del sovrappeso e dell'obesità in entrambi i sessi e in base al titolo di studio venivano osservati, rispetto al 1999, incrementi dal 43 % al 43,2 % e dall'14,8 % al 15,8 %, rispettivamente, per coloro che avevano un titolo di studio inferiore (licenza elementare o nessun titolo). La maggior prevalenza del sovrappeso e dell'obesità si osservava in coloro di età compresa tra i 45 e i 64 anni con un titolo di studio inferiore (44,5 % e 18,5 %, rispettivamente). Tra gli adulti con un titolo di studio alto (laurea) la percentuale degli obesi è aumentata dal 4,3% al 4,6 %, mentre tra coloro che hanno un diploma la percentuale degli obesi è aumentata dal 4,6 % al 5,8 %. Anche per le persone in sovrappeso si è mantenuta la relazione inversa tra livello d'istruzione ed eccesso di peso ma, a differenza delle persone con obesità, tale relazione si riduce nelle fasce di età più anziane.

Andando poi a suddividere la popolazione in base alla presenza di malattie croniche, al sesso e all'età la maggior prevalenza di sovrappeso ed obesità

venivano riscontrate nei soggetti di età superiore ai 65 anni di entrambi i sessi affetti da ipertensione arteriosa (41,2 % il sovrappeso e 50,2 % gli obesi per il sesso maschile e il 50,1 % il sovrappeso e il 60,6 % gli obesi per il sesso femminile) e da malattie dell'apparato osteo-articolare (50,6 % il sovrappeso e 57,4 % gli obesi per il sesso maschile e il 66,3 % il sovrappeso e il 72,4 % gli obesi per il sesso femminile).

L'indagine Multiscopo del 2000 (7), condotta dall'Istituto Nazionale di Statistica (campione utilizzato di età compresa tra i 6 ed i 17 anni) ha rilevato una prevalenza di sovrappeso e obesità, calcolata secondo gli standard internazionali proposti dall' International Obesity Task Force, pari al 26,9% nei maschi e al 21,2 % nelle femmine con un aumento dal nord (Valle d'Aosta 14,3%) al sud dell'Italia (Campania 36 %). Se entrambi i genitori erano in sovrappeso o obesi la percentuale dei figli con obesità era pari al 34% mentre si riduceva al 25 % se solo uno dei genitori era obeso e al 18% se entrambi i genitori erano normopeso. Considerando il titolo di studio dei genitori (in particolare quello della madre) emerge che la prevalenza dell' obesità durante l'età evolutiva è proporzionalmente maggiore più basso è il livello di istruzione. La percentuale dei ragazzi tra i 6 e i 17 anni di età con eccesso di peso era del 26,6% nel caso in cui il giudizio sulle risorse economiche della famiglia fosse negativo, mentre scendeva al 23,1% se le disponibilità economiche familiari venivano considerate ottime o comunque adeguate.

Da sottolineare i risultati ottenuti da una misurazione diretta di un campione rappresentativo delle diverse situazioni ambientali della realtà pisana durante l'anno scolastico 2001 – 2002. Utilizzando i criteri internazionali di definizione di sovrappeso e di obesità il 30% dei maschi e il 27 % delle femmine della popolazione scolare pisana (elementari e medie) risultava in sovrappeso,

mentre la prevalenza media dell'obesità era pari al 6,13 % per i maschi e al 5,96 % per le femmine. In entrambi i sessi la prevalenza del sovrappeso e dell'obesità tendeva ad aumentare nelle classi di età inferiore (9)

L'obesità infantile rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo dell'obesità nell'età adulta; inoltre può di per sé essere causa di complicanze già in età evolutiva. Studi prospettici (11) indicano che quasi un terzo (dal 26 al 41%) dei bambini obesi in età prescolare e circa la metà (dal 42 al 63%) dei bambini obesi in età scolare risultano obesi in età adulta. Studi retrospettivi (12) indicano che circa il 30 % delle donne obese e il 10 % dei maschi obesi all'età di 36 anni erano tali all'epoca dell'adolescenza. In uno studio (13) è stato osservato che il 77% dei soggetti di età compresa tra 2 e 17 anni che presentavano un valore di IMC uguale o superiore al 95° percentile rimaneva obeso in età adulta, mentre il 7% dei normopeso diventava obeso in età adulta. Secondo questo studio, la probabilità di essere obesi in età adulta dipende dal valore del percentile durante il periodo infantile-adolescenziale, aumenta progressivamente con l'età ed è simile nei sessi.

L'obesità nell'infanzia e nell'adolescenza è associata ad alterazioni metaboliche e cardiovascolari (dislipidemia, iperinsulinemia, insulino-resistenza, ipertensione arteriosa) che costituiscono fattori predittivi del rischio di morbidità in età adulta (14), ma il relativo contributo dell'obesità insorta in età infantile o dell'obesità insorta in età adulta nei confronti di queste associazioni è incerto (15). Mentre la comparsa delle complicanze dell'obesità appare correlata con l'età del soggetto, il contributo dell'età di insorgenza dell'obesità sulla morbidità e sulla mortalità in età adulta rimane incerto a causa della scarsità di studi al riguardo, che riflette la difficoltà nel reclutamento e nel mantenimento di un gruppo di soggetti per un periodo necessario affinché si sviluppino le malattie collegate

all'obesità (16). Altri autori (15,17) sostengono che gli effetti dell'obesità insorta in età infantile-adolescenziale siano indipendenti dalla durata dell'obesità. In uno studio (15) condotto su bambini ed adolescenti tra i 2 e i 17 anni, per un periodo di follow-up di 17 anni, veniva evidenziato come gli adulti obesi che erano in sovrappeso prima degli 8 anni avessero un IMC superiore a coloro che erano divenuti obesi nell'adolescenza o nell'età adulta. Tuttavia, i fattori di rischio risultavano correlati con il valore di IMC acquisito in età adulta, piuttosto che con l'età di insorgenza dell'obesità. Questo in accordo con i nostri dati (18) secondo cui le complicanze dell'obesità sarebbero indipendenti dall'età di insorgenza dell'obesità, mentre sarebbero favorite dall'avanzare dell'età. In altri termini l'obesità agirebbe come fattore concausale, facilitando l'insorgenza delle complicanze nei soggetti predisposti, indipendentemente dalla durata dell'obesità.

L'obesità dei genitori è il più importante fattore di rischio dell'insorgenza dell'obesità nei bambini. Le cause di questo fenomeno sono imputabili sia a fattori genetici sia ambientali, ma la maggior parte degli studi non riesce a separare in modo critico l'importanza relativa dei due fattori. I nostri dati concordano con la letteratura nell'attribuire alla familiarità un ruolo importante nella patogenesi dell'obesità sia ad esordio infantile che ad esordio in età adulta. In questo caso l'età di insorgenza potrebbe dipendere dal diverso grado di espressività del genotipo predisponente. La precocità di insorgenza dell'obesità sarebbe favorita dalla più forte espressività dell'assetto genetico, mentre l'esordio in età adulta richiederebbe l'intervento di una concausa.

L'obesità è una condizione cronica che deriva da gradi diversi di suscettibilità e fortemente influenzata dall'ambiente. In un recente lavoro (19) condotto su una popolazione indice composta dalla seconda generazione del Framingham è stata effettuata un'analisi quantitativa, utilizzando un modello

matematico complesso, sulla natura e sull'entità della propagazione dell'obesità tra individuo e individuo (20). E' stata studiata una rete sociale che include dei raggruppamenti di soggetti obesi (12067 individui) valutati ripetutamente dal 1971 al 2003 nell'ambito del Framingham Heart Study. Sono stati impiegati modelli statistici longitudinali per valutare se l'aumento di peso di un individuo fosse associato all'aumento di peso nei suoi amici, fratelli, coniugi e vicini. L'obesità sembra pertanto diffondersi nella popolazione con meccanismi che sono, almeno in parte, legati a scelte comportamentali influenzate dai vincoli sociali esistenti tra soggetto e soggetto, effetti che si manifestano fino a 3 livelli di connessione. La comprensione di questa modalità di "propagazione" dell'obesità dovrebbe consentire di individuare nuove strategie di intervento per limitare la diffusione del fenomeno.

Dal punto di vista eziopatogenetico l'obesità può essere distinta in una forma essenziale, che ricopre la larga parte dei casi (circa il 95 %), e in una forma secondaria ad altre patologie che rappresenta una quota esigua, intorno al 5% di tutti i casi. Il riconoscimento di queste forme secondarie è estremamente importante, soprattutto dal punto di vista terapeutico. L'eziologia dell'obesità essenziale è multifattoriale, risulta infatti dall'interazione tra componenti genetiche, comportamentali ed ambientali. Le forme di obesità secondaria, nel complesso meno del 5% delle cause di obesità, riconoscono come patogenesi alterazioni genetiche, malattie neurologiche e psichiatriche, forme secondarie all'uso di farmaci e malattie endocrine. Talora l'obesità rappresenta un sintomo o una tra le conseguenze di un'alterazione endocrina primitiva. Solitamente non si tratta di obesità gravissime e in ogni caso il quadro clinico è sempre dominato dalla disfunzione endocrina di base. Seppur rare è comunque opportuno escludere le cause endocrine di obesità che richiedono interventi terapeutici mirati, in

quanto la cura della causa prima si accompagna o rende migliore la soluzione dell'eccesso ponderale. La convinzione che l'obesità sia conseguente ad una disfunzione ghiandolare, prima fra tutte quella della ghiandola tiroidea, è diffusa e saldamente radicata nella cultura popolare. In effetti gli ormoni tiroidei svolgono diverse funzioni finalizzate al mantenimento dell'omeostasi energetica. Tuttavia, nella grande maggioranza dei soggetti obesi la funzione tiroidea è normale. Talora possono verificarsi variazioni della concentrazione di T3 libera legate a differenze del metabolismo periferico dell'ormone tiroideo. Recentemente alcuni studi hanno evidenziato in soggetti eutiroidei (con valori di TSH compresi nel range della normalità) un'associazione positiva tra IMC e concentrazioni di TSH. Questa osservazione è stata interpretata ipotizzando un possibile nesso causale tra modeste differenze della funzione tiroidea e lo sviluppo di obesità. Affinché le concentrazioni di ormone tiroideo rimangano nella norma, la quantità di tiroxina prodotta dalla tiroide deve essere proporzionale alla velocità con cui l'ormone viene metabolizzato. Quest'ultima a sua volta è legata alla quantità di massa magra, sede di maggiori processi enzimatici di degradazione dell'ormone. Recentemente, l'uso della densitometria totale corporea a raggi X ha permesso di dimostrare come la quota di massa magra sia il principale determinante del fabbisogno giornaliero dell'ormone tiroideo mentre la massa grassa è ininfluente (21). Questa osservazione spiega come le differenze nella richiesta di L-T4 correlate al sesso (minore nelle femmine rispetto ai maschi) o all'età (minore negli anziani rispetto ai giovani) siano espressione di una diversa composizione corporea, o meglio di una relativa riduzione della quota di massa magra. Ne deriva inoltre che è la massa magra (comprendente il muscolo, la pelle, il fegato) la principale sede ove gli ormoni tiroidei vengono metabolizzati (mediante desiodazione, sulfo-coniugazione e glucurono-coniugazione).

E' verosimile quindi che l'aumento dei livelli di TSH nel soggetto obeso non sia dovuto ad un difetto della secrezione tiroidea, ma dipenda dalla necessità di stimolare la produzione ormonale per compensare l'aumentato catabolismo della tiroxina, conseguente all'aumento della massa magra che accompagna l'obesità.

E' inoltre importante individuare eventuali endocrinopatie associate che richiedano una terapia specifica, al fine di rendere più efficaci i provvedimenti terapeutici adottati per il trattamento dell'obesità. In uno studio condotto presso questo Dipartimento (22) su 495 soggetti candidati alla chirurgia bariatrica venivano riscontrati 5 soggetti con ipercortisolismo, 119 presentavano un gozzo multinodulare non tossico di cui 43 di nuova diagnosi, veniva diagnosticato un carcinoma midollare e un carcinoma papillare della tiroide. La prevalenza della tiroidite cronica autoimmune era di 88/495 casi, 16 soggetti avevano un ipotiroidismo post chirurgico (per gozzo multi nodulare, gozzo diffuso tossico e carcinoma papillare) ed erano in terapia con L-Tiroxina, 4 soggetti erano affetti da iperparatiroidismo primitivo. Veniva riscontrato un caso di iperprolattinemia funzionale da adenoma ipofisario non funzionante e 1 caso di ipogonadismo centrale da sella vuota parziale. Venivano individuati ben 102 casi di endocrinopatie su 495 soggetti studiati (20,6%) che richiedevano un trattamento specifico. Questo studio indica che una valutazione della funzione tiroidea, surrenalica, paratiroidea ed ipofisaria basale dovrebbe essere aggiunta all'inquadramento metabolico, cardiocircolatorio e polmonare del paziente obeso.

Nel caso dell'indicazione alla chirurgia bariatrica la presenza di endocrinopatie può modificare l'approccio terapeutico ed in alcuni casi rendere non necessaria o controindicata la chirurgia bariatrica.

### 3.2 - Genetica

I fattori genetici rivestono un ruolo importante nel determinare la prevalenza dell'obesità in una popolazione. Un relativamente piccolo numero di geni appare il principale regolatore della distribuzione del tessuto adiposo e della sua quantità, mentre un numero ancora non determinato di geni "di suscettibilità" può produrre effetti minori che dipendono da interazioni intergeniche e con l'ambiente. Da un punto di vista epidemiologico sono questi ultimi i fattori più rilevanti perchè sono i responsabili del continuo, rapido incremento dell'obesità e delle patologie ad essa associate (23).

Il nostro organismo è infatti dotato di eccellenti difese contro la deplezione delle riserve energetiche ma ha una debole resistenza nei confronti di un accumulo eccessivo (24). Il nostro patrimonio genetico, infatti, si è evoluto in condizioni di scarse disponibilità energetiche, quando il cibo era disponibile in modo discontinuo e il rischio di carestia era sempre presente; veniva inoltre richiesto un elevato dispendio energetico per procurarsi e per difendere le sorgenti alimentari. Nella maggior parte dei casi, quindi, l'obesità può essere vista non come il risultato di un difetto intrinseco ma come la conseguenza del mancato adattamento di un organismo idealmente sano alle mutate condizioni ambientali, ossia il risultato di un meccanismo disadattativo tra un patrimonio genetico improntato sul risparmio energetico ed un ambiente particolarmente favorevole, con svariate implicazioni di natura sociale e comportamentale. La gravità dell'obesità dipende dal grado di suscettibilità individuale e dall'entità della pressione ambientale. La suscettibilità individuale a sviluppare l'obesità può essere estremamente diversa all'interno di ogni popolazione e l'abilità ad accumulare il tessuto adiposo differisce notevolmente tra i gruppi etnici.



L'importanza dei fattori genetici è sottolineata da numerosi studi che dimostrano come la componente ereditaria incida in modo determinante sullo sviluppo dell'obesità, a parità di condizioni ambientali. L'obesità umana, in più del 95% dei casi, è una condizione a patogenesi multifattoriale e può essere considerata l'"archetipo" di quello che viene definito "un fenotipo complesso". A differenza dei disordini a trasmissione di tipo mendeliano, nei quali generalmente esiste una correlazione diretta tra genotipo e fenotipo, l'obesità rappresenta il risultato di una interazione tra molteplici fattori genetici, ambientali e socio-culturali.

L'esistenza di più geni implicati nella patogenesi della obesità umana è stata rivelata in seguito alla descrizione delle alcune forme monogeniche di obesità monogenica nei roditori (25). Alcune di queste scoperte sono state rapidamente seguite dall'individuazione di mutazioni a carico dei geni corrispondenti nell'uomo. L'identificazione di geni e delle relative mutazioni determinanti l'obesità in un piccolo numero di casi non ha certamente permesso di individuare le cause genetiche dell'obesità nell'intera popolazione, ma ha permesso di conoscere le vie coinvolte nel mantenimento dell'omeostasi energetica. L'isolamento del gene OB ha condotto alla scoperta della leptina, mentre l'identificazione del locus "agouti" e l'individuazione del suo meccanismo di azione hanno permesso di individuare un ulteriore pattern di vie neuronali, denominato sistema della melanocortine, che sembra svolgere un importante ruolo nella regolazione dell'appetito e del metabolismo. Il sistema delle melanocortine comprende i neuroni che producono le pro-opio-melanocortine (POMC), il neuropeptide Y (NPY) e l'antagonista melanocortinico agouti related protein (AGRP), ed infine, a valle, i recettori 3 e 4 melanocortinici (MC3 R e MC4 R). Tra gli altri geni implicati nella patogenesi dell'obesità il gene del recettore melanocortinico 4 (MC4 R) ha suscitato di recente notevole interesse. Il modello

animale dei topi MC4 R allo stato omozigote, caratterizzato da obesità, iperleptinemia, iperinsulinemia e iperglicemia corrisponde ad un fenotipo di obesità umana che accompagna frequentemente il diabete mellito non insulino-dipendente. Per verificare l'ipotesi che mutazioni a carico del gene del MC4 - R possano contribuire alla eziologia dell'obesità nell'uomo, sono stati eseguiti numerosi studi genetici su popolazioni di soggetti obesi di etnia diversa. La prevalenza delle mutazioni patogenetiche a carico del gene del recettore melanocortinico 4 oscilla tra lo 0,5 e il 5,8 %. La discrepanza tra i vari lavori in letteratura potrebbe dipendere sia dal background genetico, sia dall'introduzione di errori nei criteri di selezione dei gruppi di studio che potrebbero falsare la reale prevalenza delle mutazioni di MC4 – R in una popolazione (range di BMI, età di insorgenza dell'obesità, presenza di comorbidità). La trasmissione delle mutazioni descritte a carico del recettore MC4 R ha una modalità generalmente autosomica dominante, raramente è autosomica recessiva. Le numerose mutazioni potenzialmente patogenetiche descritte fino ad oggi (frameshift, non sense, missense) sono in eterozigosi, omozigosi ed eterozigosi composta. Le mutazioni eterozigoti a carico del gene di questo recettore determinano un'obesità non sindromica. Tuttavia nei vari studi genetici la penetranza e l'espressività dell'obesità risultano ampiamente variabili; ad esempio è stata osservata sia una bassa penetranza dell'obesità associata ad una mutazione inattivante in eterozigosi (47-48 ins G), sia un fenotipo di obesità associato ad una mutazione missense (Leu 250Gln). Quest'ultima associazione è sorprendente, dal momento che l'attivazione del recettore dovrebbe determinare un aumento del segnale di sazietà. Santini et al. (26) hanno individuato una nuova mutazione, mai descritta fino ad allora in letteratura, Glu308Lys; lo studio funzionale di questa mutazione evidenziava una riduzione dell'affinità di legame del recettore al suo ligando (alfa

MSH) determinando una riduzione nella produzione di cAMP; tuttavia non veniva osservata la segregazione con il fenotipo obesità, dal momento che 3 dei 4 membri della famiglia portatori della mutazione non erano obesi. La ridotta penetranza dell'obesità associata a questa mutazione e la variabile espressività dell'obesità in soggetti portatori di mutazioni eterozigoti del recettore MC4 R induce ad ipotizzare che questa isoforma recettoriale partecipi insieme ad altri geni alla regolazione dell'immagazzinamento dell'energia in condizioni di vita sedentaria ed elevato apporto calorico. L'obesità associata alle mutazioni MC4 R non può essere esclusivamente attribuita all'aploinsufficienza di questo gene; differenze a livello del background genetico potrebbero essere cruciali nel determinare la penetranza dell'allele mutato.

L'insieme delle considerazioni finora espresse induce a ritenere che l'obesità sia una condizione ad eziologia poligenica ed ha portato allo sviluppo della teoria del “fenotipo parsimonioso”. Secondo questa teoria la specie umana, avendo vissuto per un periodo sufficientemente lungo in un ambiente ai limiti della sopravvivenza in termini di risorse alimentari, ha “fissato” nel proprio patrimonio genetico una collezione di alleli che facilitano il deposito di tessuto adiposo ogni qual volta sussistano condizioni favorevoli. Per essere stati mantenuti nel patrimonio genetico della specie questi geni devono aver facilitato la sopravvivenza in tempi di scarsità alimentare più di quanto abbiano compromesso lo stato di salute e l'efficienza riproduttiva in tempi di abbondanza. Questo assetto genetico, nelle società ad elevato tenore economico dei tempi attuali, costituisce un fattore sfavorevole essendo venute meno le condizioni originarie per le quali tale assetto era stato selezionato. Pertanto l'obesità può essere vista non come il risultato di una condizione patologica, ma come la prevedibile risposta al mutamento ambientale. Questa ipotesi confermata anche

dal lavoro di Christakis condotto su una popolazione per 32 anni, periodo lungo, ma non particolarmente tanto da giustificare il cambiamento del patrimonio genetico.

### **3.3 - Tessuto adiposo come organo endocrino**

#### ***3.3.1 - Metabolismo della cellula adiposa***

Non esiste a tutt'oggi una spiegazione definitiva del perché il tessuto adiposo si accumuli prevalentemente a livello periferico, in particolare a livello della regione gluteo femorale, o a livello degli organi addominali. Verosimilmente sono coinvolti diversi fattori di natura genetica, ormonale, ambientale e alimentare. I soggetti con distribuzione del tessuto adiposo di tipo centrale sono predisposti a presentare complicanze metaboliche e cardiovascolari, soprattutto se l'eccesso del tessuto adiposo si trova nelle aree viscerali. Qual è il meccanismo che giustifica la distribuzione del tessuto adiposo? Perché è molto più rischioso accumulare il tessuto adiposo nelle aree viscerali rispetto alle altre regioni? L'anatomia vascolare e l'attività metabolica del tessuto adiposo viscerale potrebbero rappresentare i fattori chiave che predispongono alle complicanze dell'obesità.

Da un punto di vista anatomico e basandosi sulla RMN è stato stimato che il sesso maschile e il sesso femminile contengano dal 15-18% e dal 7-8% del loro grasso totale, rispettivamente, all'interno della cavità addominale. Solo una modesta quantità è contenuta a livello della cavità toracica. Il tessuto adiposo intra-addominale può essere successivamente suddiviso nel compartimento intraperitoneale e in quello retro peritoneale. Il drenaggio venoso del tessuto adiposo a livello della cavità intraddominale è unico: viene drenato direttamente al fegato dal sistema portale, mentre il tessuto adiposo intraaddominale retro peritoneale viene drenato nella circolazione sistemica. Da ciò si deduce che gli acidi grassi liberi, il glicerolo e altre adipocitochine rilasciate dal tessuto adiposo

intraperitoneale possono avere un peculiare effetto sul metabolismo epatico del glucosio, dei trigliceridi, dell'insulina e di altri substrati/ormoni.

Un'altra chiara distinzione anatomica esiste tra il tessuto adiposo sottocutaneo localizzato a livello centrale (che comprende sia l'addome che il torace) e quello delle estremità periferiche superiori e inferiori e dei fianchi. Sebbene i depositi sottocutanei di tessuto adiposo localizzati a livello centrale e periferico vengano drenati dalla circolazione sistemica, l'accumulo di tessuto adiposo in queste regioni può conferire una differente suscettibilità allo sviluppo di insulino resistenza.

Da segnalare che il tessuto addominale intraperitoneale contribuisce solo per il 15% al flusso di acidi grassi liberi presenti nella circolazione sistemica; la maggior parte degli acidi grassi liberi (75%) deriva dalla regione non splancica (tronco, testa, collo, estremità superiori), mentre le estremità inferiori contribuiscono per il 10% al flusso ematico di acidi grassi liberi (27).

La mobilizzazione dei lipidi e il rilascio degli acidi grassi e del glicerolo sono modulati dal sistema nervoso simpatico. Le catecolamine rappresentano i più potenti regolatori della lipolisi nell'adipocita umano attraverso la stimolazione degli adreno-recettori beta 1, beta 2 e beta 3 o l'inibizione degli alfa 2 adrenorecettori. D'altro canto i principali sistemi coinvolti nel controllo inibitorio della lipolisi sono l'insulina e l'adenosina. In entrambi i sessi ed indipendentemente dal grado dell'obesità, la cellula adiposa gluteo-femorale presenta una risposta lipolitica alle catecolamine più bassa rispetto a quella dell'adipocita del tessuto adiposo sottocutaneo addominale. Gli adipociti del tessuto adiposo addominale viscerale, rispetto a quelli del tessuto sottocutaneo addominale o femorale presentano una attività lipolitica più elevata; tuttavia nei soggetti obesi l'attività lipolitica presente nelle cellule adipose viscerali è più

elevata rispetto a quella dei normopeso e questo contribuisce significativamente ad aumentare i livelli di acidi grassi liberi nella circolazione sistemica. Solo il tessuto adiposo viscerale è drenato dal sistema venoso portale e presenta una diretta relazione con il fegato. Nell'obeso l'attività lipolitica più elevata presente a livello del tessuto adiposo viscerale rispetto a quello sottocutaneo può essere attribuita alle variazioni regionali dell'azione dei principali ormoni regolatori della lipolisi: catecolamine e insulina; l'effetto lipolitico delle catecolamine è maggiormente pronunciato e l'effetto antilipolitico dell'insulina è più debole nel tessuto adiposo viscerale rispetto a quello sottocutaneo. Queste differenze sono imputabili all'aumentata espressione e funzione dei recettori beta adrenergici (in particolar modo beta 3), ad una diminuzione della funzione antilipolitica degli alfa 2 e ad una diminuita affinità recettoriale e trasduzione del segnale dell'insulina (effetto antilipolitico dell'insulina). La lipolisi indotta dalle catecolamine nel tessuto adiposo viscerale è maggiore nel sesso maschile rispetto a quello femminile; questo è dovuto sia al volume più grande della cellula adiposa, sia alla maggior sensibilità del recettore beta 3 adrenergico e a quella più bassa del recettore alfa 2 adrenergico; il tutto determina una più elevata mobilizzazione di acidi grassi liberi dal tessuto adiposo viscerale al sistema venoso portale nell'uomo obeso rispetto alla donna obesa. Lonnqvist (28) ha studiato le differenze tra i sessi nella mobilizzazione del tessuto adiposo viscerale in pazienti inviati alla chirurgia bariatrica. La sensibilità lipolitica dei beta 3 recettori era 12 volte più elevata nel sesso maschile rispetto a quello femminile e la sensibilità antilipolitica del recettore adrenergico alfa 2 era 17 volte più bassa. Dall'altra parte l'effetto antilipolitico dell'insulina è risultato ridotto negli adipociti dell'omento indipendentemente dalla presenza o meno dell'obesità (29). Nell'obesità, comunque, vengono messi in atto meccanismi che tentano di limitare

gli effetti negativi di una lipolisi accelerata; ad esempio, sebbene la risposta lipolitica alle catecolamine sia aumentata, la sensibilità del tessuto adiposo sottocutaneo addominale alla lipolisi indotta dalle catecolamine è diminuita nelle donne obese per una deplezione dei recettori beta 2 adrenergici. Questo meccanismo adattativo del tessuto adiposo sottocutaneo non è riscontrato a livello del tessuto adiposo viscerale dei soggetti obesi, nel quale è invariata la sensibilità dei recettori beta 1 e beta 2 adrenergici ma risulta spiccatamente aumentata l'attività lipolitica beta 3 mediata e nettamente diminuita l'attività antilipolitica degli alfa 2 recettori adrenergici.

Per quanto riguarda l'accumulo del tessuto adiposo nelle varie sedi svolge un ruolo chiave la lipoproteinlipasi (LPL) la cui attività è correlata alla liberazione dei prodotti di lipolisi delle VLDL e dei chilomicroni (acidi grassi liberi e glicerolo) che a loro volta vengono immagazzinati negli adipociti sotto forma di trigliceridi.

Nel sesso maschile è stato dimostrato che la captazione dei trigliceridi è più elevata nel tessuto adiposo addominale omentale rispetto a quello addominale sottocutaneo (l'aumento è pari al 50 %); questo, tuttavia, non correla esclusivamente con l'attività della LPL e suggerisce che altri fattori, oltre all'attività della LPL, possano essere importanti nella regolazione dell'uptake dei trigliceridi a livello della cellula adiposa, come la "acylation stimulating protein" (ASP). L'ASP è un potente stimolatore della riesterificazione degli acidi grassi liberi e della sintesi dei trigliceridi nel tessuto adiposo umano, presenta un effetto insulino-simile e verosimilmente determina l'inizio e il mantenimento della condizione di obesità. Gli acidi grassi liberi derivano dai trigliceridi per azione della LPL; l'ASP assicurando una rapida sintesi dei trigliceridi all'interno degli adipociti impedisce da un lato l'aumento dei livelli degli acidi grassi liberi nel



microcircolo e allo stesso tempo permette la rapida idrolisi e clearance delle lipoproteine ricche in trigliceridi da parte della LPL. All'aumentare del grado di obesità aumenta dapprima la grandezza della cellula adiposa e in un secondo tempo aumenta anche il numero degli adipociti.

Nel sesso femminile il tessuto adiposo omentale ha adipociti più piccoli e l'attività della LPL è più bassa rispetto a quella presente a livello del tessuto adiposo sottocutaneo, indipendentemente dalla presenza di obesità. Quando l'adipocita aumenta di dimensioni, in relazione all'aumento del peso corporeo, l'attività della LPL aumenta parallelamente all'aumentare dei livelli di insulinemia associata all'obesità. Nelle donne in pre-menopausa l'accumulo dei lipidi viene favorito a livello della regione gluteo-femorale, mentre nell'uomo l'attività e l'espressione della LPL sono maggiori nella cellula adiposa addominale rispetto a quella gluteo-femorale, indicando che le differenze regionali dell'espressione del gene della LPL potrebbero essere responsabili del dimorfismo tra i due sessi nella distribuzione del tessuto adiposo.

L'insulina e i glucocorticoidi sono i fisiologici stimolatori dell'attività della LPL e la loro associazione esercita un importante ruolo nella regolazione della topografia del tessuto adiposo. Il tessuto adiposo omentale risulta essere meno sensibile all'insulina, sia nella soppressione della lipolisi sia nella stimolazione della LPL. L'attività della LPL è ridotta dalle catecolamine, dal GH e nell'uomo dal testosterone.

Quindi, riassumendo, nel tessuto adiposo viscerale è presente un turn over di lipidi più elevato rispetto agli altri depositi di tessuto adiposo; questo consegue alla maggior sensibilità alla lipolisi indotta dalle catecolamine e ad una riduzione dell'effetto antilipolitico dell'insulina. Un metabolismo opposto è presente a livello del tessuto adiposo sottocutaneo, che presenta una ridotta sensibilità

all'effetto lipolitico delle catecolamine associata ad un aumento dell'attività dell'insulina. L'attività della LPL dipende dall'iperinsulinemia ed è determinante nel mantenere il tessuto adiposo in eccesso.

### ***3.3.2 - Effetti dell'alterato metabolismo degli acidi grassi liberi***

L'elevato flusso degli acidi grassi a partire dal tessuto adiposo viscerale determina una condizione di insulino resistenza sia epatica che periferica, soprattutto a livello del tessuto muscolare scheletrico. Il flusso di acidi grassi liberi verso il fegato riduce l'estrazione epatica di insulina inibendo il suo legame e la sua degradazione, determinando una iperinsulinemia sistemica e inibendo la soppressione della produzione epatica di glucosio da parte dell'insulina stessa. Inoltre, gli elevati livelli di acidi grassi liberi accelerano la gluconeogenesi epatica. In risposta alla maggior disponibilità di acidi grassi liberi si verifica un aumento della loro esterificazione che conduce ad un aumento della sintesi e secrezione delle lipoproteine VLDL e ad una riduzione della degradazione epatica di apolipoproteine B. L' aumento degli acidi grassi liberi determina un aumento dell'attività della lipasi epatica che conduce alla rimozione di lipidi dalle LDL e dalle HDL, rendendole più piccole e più dense. Quindi l'attività della lipasi epatica è il più importante fattore che determina la grandezza e la densità delle LDL. L'accumulo dei trigliceridi a livello epatico aumenta la sintesi di PAI-1, fibrinogeno e i fattori dell'infiammazione.

Oltre agli effetti sul fegato, l'aumento in circolo degli acidi grassi liberi determina una riduzione della captazione e della utilizzazione periferica del glucosio insulino-mediata (soprattutto a livello del muscolo scheletrico), condizione che contribuisce all'aumento dei livelli circolanti di insulina. Per

determinare l'influenza del sesso nella relazione tra il tessuto adiposo viscerale e la captazione del glucosio a livello periferico, alcuni autori (30) hanno studiato un gruppo di uomini e donne di razza nera affetti da diabete mellito tipo II, sia normopeso che obesi, valutando la captazione periferica del glucosio mediante clamp euglicemico iperinsulinemico e misurando il tessuto adiposo totale e addominale, sia sottocutaneo che viscerale, mediante TAC: una relazione inversa non lineare veniva osservata tra la distribuzione periferica del glucosio e il tessuto adiposo viscerale, indipendente dal sesso; il tessuto adiposo viscerale spiegava il 34% di diversità nella captazione periferica del glucosio, mentre il tessuto adiposo totale o sottocutaneo non aveva alcuna influenza. La secrezione insulinica nei soggetti obesi sembra essere particolarmente sensibile ai livelli circolanti di acidi grassi liberi; pertanto il loro aumento da una parte stimola direttamente la beta cellula pancreatica e dall'altra contribuisce all'insulino-resistenza; tuttavia altri autori (31) dimostrarono che l'aumento dei livelli plasmatici di acidi grassi liberi riesce a spiegare solo il 50 % del grado di insulino resistenza presente nei soggetti con diabete mellito tipo II: quindi l'esposizione cronica a livelli elevati di acidi grassi liberi da un lato aumenta la secrezione basale di insulina, contrastando la secrezione insulinica glucosio-mediata, e dall'altro contribuisce alla riduzione della funzione beta cellulare per il loro effetto tossico. L'aumento della liberazione di acidi grassi liberi da parte del tessuto adiposo viscerale determina una condizione di insulino-resistenza che, a sua volta, risulta essere la principale responsabile della ipertrigliceridemia e dei bassi livelli di colesterolo HDL. In accordo con i dati della letteratura (17), nei nostri pazienti WHR e insulinemia risultavano positivamente correlati con i livelli dei trigliceridi, e negativamente con i livelli di colesterolo HDL. Per lo stesso motivo le donne del nostro studio

presentavano livelli di trigliceridi significativamente più bassi e livelli di HDL più elevati nonostante i valori di leptina più alti.

Pertanto un eccesso di tessuto adiposo a livello viscerale determina una alterazione a carico del metabolismo glucidico e lipidico; gli acidi grassi liberi rappresentano il legame tra il tessuto adiposo localizzato a livello intra-addominale e l'insulino-resistenza; tuttavia altre molecole rilasciate dal tessuto adiposo viscerale esercitano un importante ruolo nel determinare le alterazioni metaboliche e vascolari che si associano a questo fenotipo dell'obesità.

### ***3.3.3 - Tessuto adiposo e infiammazione***

Il tessuto adiposo, classicamente ritenuto come tessuto di deposito e mobilizzazione di energia in eccesso, è un vero e proprio organo endocrino capace di sintetizzare e mettere in circolo numerose sostanze bioattive chiamate adipocitochine (32, 33, 34). Il tessuto adiposo è considerato il fulcro di un intricato “network” regolatorio, alquanto ridondante, che modula numerose funzioni, quali il peso corporeo, l'introito calorico, il dispendio energetico e il metabolismo, il sistema immunitario e lo stato infiammatorio, la fibrinolisi, la coagulazione, l'angiogenesi e la riproduzione. Gli adipociti, attraverso i loro prodotti di secrezione, hanno la capacità di comunicare reciprocamente con meccanismo autocrino e paracrino e con meccanismo endocrino possono influenzare la funzione di altri organi e tessuti a distanza quali il cervello, il fegato e il muscolo scheletrico (35).

Vengono descritte due tipologie di adipocitochine: sostanze sintetizzate specificatamente dal tessuto adiposo (quali leptina e adiponectina) e adipocitochine secrete in abbondanza dal tessuto adiposo, ma che peraltro non

sono specifiche (inibitore dell'attivatore del plasmonigeno: PAI-1, tumor necrosis factor alfa: TNF-alfa, IL-6, ecc.). Nell'obesità, espressione dell'espansione del tessuto adiposo, si verifica una alterazione funzionale dell'adipocita come conseguenza dell'aumento delle dimensioni dello stesso e dell'infiltrato infiammatorio da parte dei macrofagi che aumentano di numero e anatomicamente si dispongono a "corona" intorno all'adipocita morente. I macrofagi sintetizzano uno dei più importanti mediatori dell'infiammazione, il TNF-alfa. L'aumento dimensionale dell'adipocita determina una condizione di infiammazione cronica a basso grado con conseguente riduzione della secrezione di adiponectina e aumento della secrezione di alcune citochine e chemochine (IL6, IL-8, MCP-1). L'aumentata liberazione di questi mediatori dell'infiammazione contribuisce all'insulino-resistenza, all'alterato metabolismo dei lipidi e alla disfunzione endoteliale. IL-6 aumenta la sintesi epatica delle proteine di fase acuta, la proteina C reattiva, il fibrinogeno e l'aptoglobina. La proteina C reattiva induce la sintesi di citochine, molecole di adesione cellulare e fattori tissutali nei monociti e nelle cellule endoteliali (36). Lo stato infiammatorio determina, inoltre, un'alterata differenziazione dei preadipociti in adipociti maturi con riduzione dell'accumulo dei lipidi e conseguente accumulo di tessuto adiposo in sede ectopiche (37, 38). Pertanto gli acidi grassi non esterificati in eccesso, il loro alterato metabolismo e l'inappropriata secrezione di adipocitochine da parte di una quota eccessiva di tessuto adiposo a livello sia viscerale che ectopico sono implicati nella patogenesi delle comorbidità correlate all'obesità, che includono alterazioni metaboliche e cardiovascolari, disfunzione endoteliale e infiammazione.

Un'ipotesi attraente per spiegare la diversa distribuzione del tessuto adiposo è che in ogni individuo il tessuto adiposo nelle varie sedi abbia una capacità più o meno limitata di accumulo energetico (*teoria della "ripartizione"*).

Raggiunta questa soglia, il substrato energetico inizierebbe a depositarsi in sedi anomale, vale a dire organi e tessuti che normalmente non lo contengono o lo contengono solo in minime quantità. Il tessuto adiposo che si accumula a livello addominale rappresenterebbe dunque un marker della relativa incapacità del tessuto adiposo sottocutaneo ad immagazzinare appropriatamente l'energia in eccesso. L'accumulo di grasso in sede ectopica ha effetti metabolicamente sfavorevoli ed aumenta l'espressione dei fattori di rischio cardiovascolare. Al contrario, quando l'energia in eccesso viene immagazzinata prevalentemente a livello del tessuto adiposo sottocutaneo, anche in presenza di un bilancio energetico positivo, l'individuo sarebbe protetto dallo sviluppo di diabete mellito e di malattie cardiovascolari (39). L'adipocita "sano", localizzato prevalentemente a livello sottocutaneo, esplica il ruolo di cellula di deposito, in grado di liberare trigliceridi nei momenti in cui l'organismo lo richiede. A fronte di un bilancio energetico cronicamente positivo gli adipociti vanno incontro ad un iperaccumulo che determina lo sviluppo di un tessuto ipertrofico ed esuberante. Questo tessuto adiposo è un tessuto patologico, che non ha le capacità di "riserva", è un tessuto "sofferente", e modifica la produzione di adipocitochine.

La *leptina* è una proteina sintetizzata e secreta dagli adipociti nel torrente circolatorio e conferisce informazioni al sistema nervoso centrale sulla quantità di energia (sotto forma di lipidi) immagazzinata a livello dello stesso tessuto adiposo (40, 41, 42, 43), quindi rappresenta un segnale di adeguata riserva energetica piuttosto che di eccesso.

I livelli di leptina aumentano proporzionalmente con l'incrementare del tessuto adiposo e i soggetti obesi presentano livelli elevati di leptina (41). Quindi la leptina che dovrebbe agire minimizzando gli effetti dei meccanismi causanti l'obesità non svolge questo ruolo nei soggetti obesi. Per spiegare questo paradosso

è stato proposto il concetto della leptino-resistenza, per cui negli obesi sarebbe richiesta una quantità più elevata di ormone per ottenere un effetto equivalente a quello osservato nei normopeso. Tuttavia, mutazioni del gene per il recettore della leptina sono rarissime (44) e i livelli di leptina risultano uniformemente elevati in tutte le forme di obesità, anche in quelle da causa nota. Ne consegue che l'innalzamento dei livelli plasmatici di leptina è senz'altro una conseguenza dell'aumento delle riserve adipose, ma la leptino-resistenza non sembra essere un determinante causale. Per tale motivo si è sviluppato un diverso concetto sulla funzione della leptina, secondo il quale la presenza dell'ormone in quantità sufficienti, avrebbe un "effetto permissivo" nei confronti di altri meccanismi deputati al controllo del peso corporeo (45, 46, 47, 48). In altre parole, in presenza di adeguate riserve di tessuto adiposo, i livelli di leptina mantengono sopresse alcune vie oressizzanti "di emergenza" ed il comportamento alimentare è regolato attraverso vie differenti. Quando le riserve adipose si riducono la diminuzione dei livelli circolanti di leptina provocherebbe una risposta oressizzante tale da ripristinare la situazione di normale equilibrio energetico. Pertanto, la leptina avrebbe un ruolo fisiologico nel regolare il comportamento alimentare in un intervallo di concentrazioni che vanno da "zero" ad un ipotetico "valore di massima risposta" raggiungibile nel soggetto normopeso, mentre le concentrazioni più elevate riscontrate nell'obesità non indurrebbero effetti rilevanti. La leptina rappresenterebbe, quindi, un meccanismo di difesa contro la privazione calorica prolungata e non un meccanismo contro l'accumulo delle riserve energetiche sottoforma di tessuto adiposo. Secondo il concetto dell'effetto permissivo, un individuo obeso, nel quale i livelli di leptina si abbassino in seguito ad un periodo di privazione calorica prolungata, mangerebbe di più e ritornerebbe alla precedente condizione di obesità. A conferma dei dati della

letteratura, nel nostro studio (17) era evidenziabile una correlazione positiva tra leptina circolante e IMC ed una correlazione ancora più stretta tra leptina e circonferenza fianchi, mentre non esisteva correlazione con il rapporto vita/fianchi, a dimostrare l'origine della leptina soprattutto dal tessuto adiposo sottocutaneo (40). In accordo con questa origine, i livelli di leptina risultavano più alti nelle donne rispetto agli uomini a parità di IMC, circonferenza vita e circonferenza fianchi. In aggiunta, non esisteva correlazione tra leptina e insulina, leptina e colesterolo HDL, leptina e trigliceridi. La leptina esercita effetti metabolici diretti, quali la stimolazione del trasporto del glucosio, la sintesi del glicogeno, la lipogenesi e l'inibizione della lipolisi. La sua espressione può essere indotta dall'IL-6 e inibita dal TNF alfa.

L'*adiponectina* è una proteina con proprietà insulino-sensibilizzanti, anti aterogene e anti-infiammatorie. A differenza della leptina, i suoi livelli ematici sono ridotti nei soggetti obesi rispetto a quelli non obesi; ridotti livelli ematici di adiponectina sono stati riscontrati nei pazienti con malattia coronarica, diabete mellito tipo II e ipertensione essenziale. Tuttavia non sono state riscontrate variazioni dei livelli circolanti nei soggetti eutiroidei, ipertiroidei ed ipotiroidei (49). I recettori per l'*adiponectina* sono stati riscontrati a livello del tessuto muscolare scheletrico, epatico, a livello delle cellule endoteliali e del grasso epicardio (50).

L'*adiponectina* aumenta l'ossidazione degli acidi grassi a livello degli epatociti e inibisce la produzione endogena di glucosio sensibilizzando gli epatociti all'azione dell'insulina.

A livello del tessuto muscolare scheletrico l'*adiponectina* attiva la fosforilazione insulino-mediata dei residui tirosinici del recettore di membrana e dell'IRS-1.



L'adiponectina riduce sia l'espressione delle molecole di adesione a livello delle cellule endoteliali sia la proliferazione dell'intima. Le proprietà antiaterogene dell'adiponectina includono anche meccanismi endotelio-indipendenti. L'adiponectina inibisce la produzione di citochine da parte dei macrofagi, ad esempio il TNF-alfa, impedendo l'accumulo dei lipidi nei macrofagi e la trasformazione dei macrofagi in "foam cells". L'adiponectina partecipa al processo di stabilizzazione della placca aterosclerotica.

Il processo infiammatorio presente a livello della cellula adiposa può modulare la secrezione di adiponectina: TNF alfa e IL-6 inibiscono l'espressione del gene dell'adiponectina. Il declino dei livelli di adiponectina coincide con lo sviluppo di insulino resistenza. Nella popolazione generale esiste infine una relazione inversa tra i livelli plasmatici di adiponectina e quelli di proteina C reattiva.

L'*ossido nitrico* conferisce protezione contro l'infiammazione e l'insulino-resistenza legata all'obesità. NO mantiene la capacità vasodilatante dell'endotelio opponendo i suoi effetti a sostanze vasocostrittrici quali l'endotelina 1 e l'angiotensinogeno II. Inibisce i globuli bianchi, la attivazione e aggregazione piastrinica e, insieme alle prostacicline, cerca di mantenere l'endotelio come una barriera liscia contro la trombosi. Tuttavia, in risposta ad un insulto infiammatorio, si osserva la produzione di molecole di adesione all'endotelio che stimolano il reclutamento, l'adesione e la transmigrazione dei monociti a livello della parete vasale. La fagocitosi da parte dei monociti delle lipoproteine LDL determina la produzione delle "foam cells", la placca e la proliferazione delle cellule muscolari lisce.

Il *TNF alfa* è sintetizzato prevalentemente dai macrofagi che infiltrano il tessuto adiposo, soprattutto quello viscerale. TNF alfa è coinvolto nella patogenesi

dell'insulino resistenza: ossia è un mediatore dell'insulino-resistenza indotta dagli acidi grassi liberi (riduce l'espressione del GLUT 4, inibisce alcune tappe del segnale insulinico, quali la fosforilazione del recettore insulinico e IRS-1 e IRS-2 a livello delle cellule insulino-sensibili, è un potente inibitore della produzione di adiponectina da parte dell'adipocita, riduce l'attività della LPL e aumenta l'espressione della lipasi ormono-sensibile a livello del tessuto adiposo favorendo la lipolisi). Il TNF alfa esercita la sua azione paracrina determinando una riduzione dei processi di differenziazione adipocitaria, l'aumento dell'attività lipolitica e l'apoptosi. Attraverso la sua azione pro-infiammatoria e l'attivazione di un fattore di trascrizione nucleare (NFkB) aumenta l'espressione di molecole di adesione endoteliali ((ICAM-1, VCAM-1, selectina, IL-6) che stimolano l'adesione dei monociti sulla superficie della cellula endoteliale della parete arteriosa, stimola l'infiltrazione della parete vascolare e la loro trasformazione in macrofagi (processo di aterogenesi). È coinvolto nella patogenesi dell'epatopatia steatosica in quanto è sintetizzato localmente dalle cellule di Kupffer.

*IL-6* è uno dei principali mediatori dell'infiammazione principalmente secreti dalle cellule del sistema immunitario. Il 30 % di questa citochina è prodotta dal tessuto adiposo, soprattutto da quello omentale rispetto a quello sottocutaneo (proporzione 3:1), intendendo nello specifico i monociti, i fibroblasti e soprattutto le cellule endoteliali presenti a livello dell'organo adiposo.

Con un'azione paracrina determina la riduzione della secrezione di adiponectina, la riduzione dell'azione insulinica consegue all'inibizione IL-6 mediata del GLUT 4, della glicogenesi epatica e della LPL. L'IL-6 è un potente induttore epatico della sintesi delle proteine di fase acuta, quali la proteina C reattiva, il fibrinogeno e l'attività piastrinica. Inoltre può attivare le cellule di Kupfer determinando fibrosi. La sintesi di PAI-1, indotta dall'IL-6, a livello del

tessuto adiposo rappresenta la possibile spiegazione del legame tra obesità, infiammazione e morbidità e mortalità cardiovascolare. I livelli plasmatici di IL-6 sono aumentati nell'obesità e predicono lo sviluppo di diabete mellito tipo II, sindrome metabolica e malattie cardiovascolari.

La *proteina C reattiva* (PCR) è una proteina di fase acuta sintetizzata principalmente dal fegato ed è regolata dai livelli di IL-6, sebbene sia IL-1 e TNF alfa possono indurre l'espressione di PCR dal parte del fegato. I livelli circolanti di PCR sono elevati nei soggetti obesi e sono direttamente correlati con la quantità di tessuto adiposo, espresso come IMC, con obesità viscerale, espressa dal valore della CV e con i paramentri della sindrome metabolica. Due recenti studi hanno evidenziato che i livelli di PCR e IL-6 predicono lo sviluppo di diabete mellito tipo II in entrambi i sessi, implicando che la PCR rappresenta un possibile legame tra obesità e diabete.

La PCR partecipa direttamente al processo di aterosclerosi, in quanto modula la funzione endoteliale stimolando la produzione delle molecole di adesione alle cellule endoteliali. La PCR riduce la sintesi di NO. Inoltre la PCR può amplificare l'attività pro-infiammatoria di alcune adipochine, tra cui il PAI-1.

Il *PAI-1* (inibitore degli attivatori del plasminogeno) è una sostanza pro-coagulante ed inibitrice del sistema fibrinolitico, la difesa naturale contro la trombosi. Livelli elevati di PAI-1 determinano il rilascio di fattori di crescita derivati dalle piastrine importanti nella patogenesi del danno vascolare. La principale sorgente della sintesi di PAI-1 sono gli epatociti e le cellule endoteliali ed in piccola parte le piastrine, le cellule muscolari lisce e gli adipociti. Nell'obesità, soprattutto quella caratterizzata da un aumento del tessuto adiposo viscerale, si assiste ad un aumento della sintesi e secrezione del PAI-1. I livelli di PAI-1 sono stimolati dal TNF-alfa, TGF-beta, acidi grassi liberi, iperinsulinemia,

ipertrigliceridemia tutte molecole e condizioni caratteristiche dell'insulino-resistenza.

Studi prospettici condotti in pazienti con una precedente diagnosi di infarto del miocardio o di angina pectoris hanno sottolineato l'associazione tra l'aumento dei livelli plasmatici di PAI-1 e le alterazione della fibrinolisi, il rischio di aterosclerosi e di trombosi soprattutto in relazione ad eventi coronarici.

Alcune proteine del *sistema renina angiotensina (Renin Angiotensin System RAS)* sono prodotte anche dal tessuto adiposo: esse includono renina, angiotensinogeno, angiotensina I, angiotensina II, i recettori di tipi I e II dell'angiotensina, l'enzima di conversione dell'angiotensinogeno (ACE) e altre proteasi capaci di produrre angiotensina II (ad esempio le catepsine D e G). L'espressione dell'angiotensinogeno dell'ACE e dei recettori di tipi I dell'angiotensina è maggiore nel tessuto adiposo viscerale rispetto a quello sottocutaneo. Dati i noti effetti del sistema RAS nell'aumento del tono vascolare, nella secrezione di aldosterone da parte del surrene e nella ritenzione di sodio e acqua a livello renale ne consegue la connessione tra obesità e ipertensione arteriosa. Il sistema RAS e in particolare l'angiotensinogeno II è implicato anche nella regolazione dell'adipogenesi sia direttamente stimolando la lipogenesi sia indirettamente attraverso la sintesi di prostaglandine. Inoltre l'angiotensinogeno II inibisce la lipolisi, riduce la captazione del glucosio insulino dipendente, aumenta la gluconeogenesi epatica e la neoglucogenesi.

L'*adipsina* (fattore D del complemento) e una dei componenti del complemento derivanti dal tessuto adiposo necessari per la produzione di *ASP* (acylation stimulating protein), una proteina del complemento che interferisce con il metabolismo lipidico e glucidico. L'ASP promuove l'attività delle lipoprotein lipasi (LPL), la sintesi dei trigliceridi aumentando l'attività del l'enzima

diacilglicerolo acil transferasi, e diminuisce la lipolisi e il rilascio di NEFA (acidi grassi liberi non esterificati); aumenta la captazione e il trasporto del glucosio all'interno dell'adipocita e la secrezione di insulina. Pertanto l'ASP assicurando una rapida sintesi dei trigliceridi all'interno degli adipociti, permette la rapida idrolisi e clearance delle lipoproteine ricche in trigliceridi da parte della LPL e impedisce l'aumento dei livelli degli acidi grassi liberi nel microcircolo. Queste azioni sono indipendenti e complementari all'azione dell'insulina.

La *resistina*, il cui nome deriva dal suo potenziale ruolo nella patogenesi dell'insulino resistenza, è un polipeptide appartenente alla famiglia delle proteine chiamate resistino-simili. Tuttavia studi sull'uomo non hanno fornito chiare evidenze sul ruolo della resistina nell'obesità e nella riduzione dell'azione insulinica.

L' *aptoglobina* (Hp) è un'altra adipochina implicata nella relazione tra obesità e infiammazione. E' una glicoproteina (51, 52) coinvolta nella fase acuta della risposta infiammatoria ed è sintetizzata principalmente nel fegato, soprattutto dall' interleuchina 6, IL-1 e dal TNF- $\alpha$ . I livelli plasmatici di aptoglobina risultano ridotti in caso di emolisi intravascolare, insufficienza epatica, somministrazione di estrogeni; risultano aumentati in corso di infiammazioni acute e croniche, neoplasie metastatizzanti, linfomi maligni, necrosi tissutale (infarto miocardico), collagenopatie, ustioni.

Nell'uomo esistono due alleli comuni per l'aptoglobina, denominati 1 e 2 e conseguentemente tre diversi genotipi/fenotipi: Hp 1-1, Hp 2-1 e Hp 2-2. L'aptoglobina umana è sintetizzata originariamente come una singola catena polipeptidica; viene tagliata successivamente in una catena  $\alpha$  amino-terminale e una catena  $\beta$  carbossi-terminale, legate da ponti disolfuro. La catena  $\beta$  (40 kDa) è identica in entrambi gli alleli, mentre la catena  $\alpha$  esiste in due forme diverse:  $\alpha_1$  e

$\alpha_2$ . La catena  $\alpha_1$  (vedi Figura) lega sempre una catena  $\beta$  al C-terminale a formare un'unità ( $\alpha$ - $\beta$ ) e all'N-terminale lega un'unità ( $\alpha$ - $\beta$ ), formando un omodimero ( $\alpha_1$ - $\beta$ )<sub>2</sub> come per esempio la molecola Hp 1-1 (86 kDa). La catena  $\alpha_2$  invece lega un'ulteriore unità ( $\alpha$ - $\beta$ ). Le catene  $\alpha_2$  possono quindi formare dei polimeri complessi, per esempio ( $\alpha_1$ - $\beta$ )<sub>2</sub>-( $\alpha_2$ - $\beta$ )<sub>n</sub> nella molecola Hp 2-1 (86-300 kDa) e ( $\alpha_2$ - $\beta$ )<sub>n</sub> nell' Hp 2-2 (170-900 kDa).

La funzione ad oggi più nota e caratteristica dell'aptoglobina è quella di legare con elevata affinità l'emoglobina (Hb) liberata per emolisi (capacità legante l'Hb: 38-230 mg/dl) e di impedire, entro certi limiti, la comparsa di emoglobinuria. Il complesso irreversibile Hb-Hp è riconosciuto dal recettore "scavenger" CD163 (HbSR), una proteina di membrana espressa esclusivamente sulla superficie dei macrofagi/monociti del sistema reticolo-endoteliale e degli epatociti, la cui espressione è indotta da stimoli pro-infiammatori. Questa specifica interazione Hb-Hp porta alla secrezione di citochine da parte dei macrofagi (IL-10), con conseguente induzione dell'espressione dell'enzima eme-ossigenasi 1. Si ha così la rimozione dal plasma, per endocitosi, del complesso Hb-Hp (ma non di Hb o Hp libera), la degradazione a globina ed eme libero e recupero finale del ferro eritrocitario. L'aptoglobina partecipa, pertanto, al mantenimento dell'omeostasi del ferro, veicolando l'Hb al fegato, alla milza e non al rene. L'organo maggiormente esposto al danno emolitico è sicuramente il rene: in assenza di aptoglobina, l'Hb libera infatti può danneggiare i glomeruli renali accumulandosi sotto forma di depositi ferrici intracellulari.

L'aptoglobina possiede inoltre potere antiossidante, poiché protegge i tessuti dai danni ossidativi causati dall'Hb libera e dal suo metabolita eme: l'Hb infatti è un potente agente ossidante e può portare alla formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Il legame di Hp con l'Hb si traduce nella formazione

di un complesso stabile che migliora l'attività perossidasi dell'Hb, ostacola l'accumulo intracellulare di radicali liberi e la formazione di NO.

L'aptoglobina ha anche un'azione inibitoria sulla biosintesi di prostaglandine in vitro e in vivo. E' inoltre un fattore che promuove l'angiogenesi (53), un processo coinvolto nelle condizioni infiammatorie croniche fisiologiche e patologiche (sviluppo embrionale, crescita tumorale, vasculiti sistemiche, infarto del miocardio). Il processo infiammatorio, infatti, spesso causa occlusione o stenosi del lume vascolare, con conseguente ischemia o infarto. Sono stati identificati livelli elevati di aptoglobina nel siero di pazienti affetti da patologie infiammatorie, quali esempio la granulomatosi di Wegener; ciò fa pensare ad un ruolo importante di questa molecola nel processo di riparazione tissutale e, in caso di ischemia, nella formazione di nuovi vasi collaterali come meccanismo di compenso.

Negli animali geneticamente obesi o resi tali sperimentalmente (51) l'espressione di questa glicoproteina è aumentata di 5/6 volte ed è indotta dal TNF $\alpha$ : infatti animali obesi mancanti del TNF $\alpha$  o dei suoi recettori non presentano il tipico incremento di mRNA dell'aptoglobina osservato nei controlli obesi. L'aptoglobina è un nuovo marcatore di adiposità e le sue concentrazioni sieriche nell'uomo rappresentano un indice dei depositi di tessuto adiposo; i livelli plasmatici di questa glicoproteina sono direttamente correlati con la percentuale di grasso corporeo (52), con l'IMC, i livelli di leptina e della proteina C reattiva e l'età; la concentrazione di aptoglobina circolante è invece inversamente correlata a quella di adiponectina.

In uno studio da noi condotto (54) in 80 donne obese è stata verificata la relazione tra la concentrazione sierica di aptoglobina e i vari parametri antropometrici ed ematochimici. La popolazione studiata presentava una età

compresa tra 20 e 63 anni (media  $\pm$  DS: 41  $\pm$  11), un indice di massa corporea (IMC) compreso tra 32,6 e 58,8 Kg/mq<sup>2</sup> (media  $\pm$  DS: 42,6  $\pm$  5,4). Veniva inoltre misurato ecograficamente lo spessore addominale (SA) e lo spessore dell'adipe viscerale (SAV). Per ciascun soggetto è stato eseguito un prelievo ematico a digiuno per il dosaggio di vari indici metabolici ed ormonali. L'aptoglobina risultava direttamente correlata con il peso corporeo ( $p<0,005$ ), la circonferenza fianchi ( $p<0,005$ ), SA ( $p<0,01$ ), SAV ( $p<0,0058$ ) e IMC ( $p<0,005$ ). Mediante analisi multivariata solo SAV ( $p<0,005$ ) risultava indipendentemente correlato con i valori sierici di aptoglobina. Inoltre, le concentrazioni sieriche di Ap risultavano direttamente correlate con il numero di globuli bianchi ( $p<0,0005$ ) e di piastrine ( $p<0,005$ ), con log VES ( $p<0,0001$ ), log PCR ( $p<0,0001$ ) e fibrinogeno ( $p<0,0001$ ). Pertanto in questo studio veniva confermato che l'aptoglobina rappresenta non solo un indicatore di adiposità globale, ma anche un indice di obesità viscerale e che si associa ad uno stato infiammatorio caratterizzante un particolare fenotipo di obesità.

In un altro studio (55) sono state esaminate le modificazioni dell'aptoglobina in rapporto alle variazioni della composizione corporea valutata mediante densitometria a raggi X a doppio raggio fotonico (DXA), in soggetti obesi sottoposti a intervento di bendaggio gastrico regolabile (LASGB). 24 soggetti obesi (20 F, 4 M), di età compresa tra 19 e 63 anni (media  $\pm$  DS: 39,9 $\pm$ 12,7), con indice di massa corporea (IMC) compreso tra 33,9-52,6 Kg/m<sup>2</sup> (media  $\pm$  DS: 41,4 $\pm$ 5,3) sono stati valutati prima e a distanza di 2 anni dall'intervento di LASGB. Dopo LASGB si osservava una riduzione significativa dell'IMC (media  $\pm$  DS: 19,9 $\pm$ 10,1%;  $p<0,0001$ ) e del valore della circonferenza vita (18,4 $\pm$ 7,1%;  $p<0,0001$ ). L'indagine DXA mostrava una riduzione significativa ( $p<0,0001$ ) della massa grassa totale (27 $\pm$ 13,2%), di quella tronculare



( $30,6 \pm 14,7\%$ ) e di quella periferica ( $23,2 \pm 14,24\%$ ), mentre la massa magra totale si riduceva in maniera minore ( $12,1 \pm 6,4\%$ ). Il valore medio dell'aptoglobina sierica si riduceva in maniera significativa ( $11 \pm 24,8\%$ ;  $p < 0,02$ ). Veniva riscontrata una correlazione positiva tra le variazioni dell'aptoglobina e dell'IMC ( $p = 0,05$ ). Questa associazione veniva spiegata dalla riduzione della massa grassa ( $p < 0,05$ ) mentre non vi era rapporto con la riduzione della massa magra. La riduzione dell'aptoglobina risultava inoltre associata alla riduzione della massa grassa tronculare ( $p < 0,05$ ) ma non a quella della massa grassa periferica. Anche in questo studio veniva confermato che l'aptoglobina esprime l'eccesso di adiposità localizzata preferenzialmente a livello viscerale.

### **3.4 - Complicanze dell'obesità**

#### ***3.4.1 - Obesità e cuore***

L'obesità può interessare il cuore attraverso la sua influenza sui noti fattori di rischio quali la dislipidemia, l'ipertensione, la ridotta tolleranza glucidica, sindrome delle apnee ostruttive, lo stato protrombotico e infiammatorio, ecc. Pertanto l'eccesso di peso predispone o è associato a numerose complicanze cardiache come la cardiopatia ischemica, lo scompenso cardiaco, la morte improvvisa. L'obesità determina un aumento del volume ematico totale e della gittata cardiaca che è determinato in parte dall'aumento della domanda metabolica indotta dall'eccesso di peso. Inoltre l'obesità può essere caratterizzata dalla ipertrofia del ventricolo sinistro, di tipo eccentrico, per la dilatazione del ventricolo conseguente al cronico aumento della pressione di riempimento e del suo volume. Nei soggetti obesi non ipertesi può essere osservata la dilatazione dell'atrio sinistro sia come conseguenza dell'ipertrofia del ventricolo sinistro, sia della sua disfunzione diastolica, ma anche come risultato del fisiologico adattamento all'aumento del volume ematico. L'aumento dell'atrio sinistro può contribuire all'insorgenza della fibrillazione atriale.

Lo studio delle alterazioni cardiache causate direttamente dall'obesità è reso difficile dalla presenza di comorbidità che attraverso meccanismi indipendenti determinano cambiamenti morfo-strutturali del miocardio. La presenza di ipertensione arteriosa è un elemento fondamentale per innescare una sequenza di meccanismi che favoriscono lo sviluppo e la progressione di alterazioni strutturali cardiache ed in particolare di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS). I cambiamenti della struttura del miocardio si associano ad un aumentato

rischio di mortalità cardiovascolare ed insufficienza cardiaca. L'ischemia, le aritmie ventricolari e la disfunzione diastolica sono componenti funzionali della cardiopatia ipertensiva. La prevalenza di IVS è direttamente correlata al livello di pressione arteriosa sistolica (56). Ciò nonostante, la pressione arteriosa non spiega pienamente la variabilità dell'IVS che nella sua patogenesi vede coinvolti altri fattori (età, sesso, razza, indice di massa corporea) che in varia misura operano nel determinare chi, tra la popolazione di ipertesi, svilupperà l'IVS.

Tuttavia la relazione tra la massa ventricolare sinistra, definita indipendentemente da altri fattori di rischio cardiaci, e l'obesità è controversa e i risultati presenti in letteratura non sono del tutto univoci. Alcuni autori riportano un aumento dei valori di massa ventricolare sinistra che risulta direttamente correlata con l'indice di massa corporea (57, 58), mentre altri non hanno riscontrato né l'aumento della massa ventricolare sinistra, né alterazioni della geometria o vera ipertrofia del ventricolo sinistro. In pazienti con IMC superiore a 50, non complicati, è stato riscontrato un appropriato aumento concentrico della massa ventricolare sinistra in base al sesso, all'altezza e al carico di lavoro. L'ipertrofia ventricolare sinistra deve essere considerata come un rimodellamento compensatorio in risposta all'aumento del post carico (59, 60). Il concetto di inappropriata massa ventricolare sinistra deve essere inteso come un aumento della massa superiore a quello necessario per compensare l'aumento del lavoro.

Quando si prendono in considerazione studi su pazienti obesi non complicati, confrontati con gruppi di controllo, i risultati per lo più evidenziano una inadeguata funzione diastolica, un circolo iperdinamico, un aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro e della radice aortica (61, 62). La disfunzione diastolica è caratterizzata da un inadeguato rilasciamento del VS e da un aumento dello stiffness del miocardio, verosimilmente imputabile ad alterazione di fattori

metabolicamente attivi a livello del grasso epicardico. Infatti il grasso epicardico è un tessuto metabolicamente attivo e sorgente di adipochine che, agendo localmente, possono modulare la morfologia e la funzione cardiaca (63, 64), anche con effetti protettivi, e spiegare quindi l'assenza di alterazioni cardiache in una parte dei soggetti obesi. La funzione sistolica iperdinamica indica che l'incremento del lavoro cardiaco è necessario per sopperire all'aumentato consumo di ossigeno dovuto non solo all'aumento della massa grassa, ma soprattutto all'aumento della massa magra. La sistole ipercinetica non determina ipertrofia ventricolare sinistra compensatoria ma è associata, nei soggetti obesi non complicati e quindi normotesi, ad un ingrandimento della radice aortica.

Mediante particolari tecniche ecografiche è stato osservato che nell'obeso sono presenti alterazioni morfo-strutturali e funzionali precoci, quali l'aumento del contenuto interstiziale di collagene ed una disfunzione diastolica subclinica (65), che precedono la comparsa delle classiche complicanze cardiache dell'obesità (dall'ipertrofia ventricolare sinistra fino allo scompenso). Tale alterazioni regrediscono dopo calo ponderale ottenuto mediante chirurgia bariatrica, a indicare che l'obesità è in se il principale fattore causale (66).

Si ritiene che il danno e la disfunzione endoteliale, il deposito di particelle di colesterolo LDL e il reclutamento, la migrazione e la proliferazione dei monociti nelle cellule muscolari lisce della parete vascolare delle arterie rappresentino tappe centrali nell'iniziazione e nella progressione dell'aterosclerosi. A livello delle cellule endoteliali l'insulina stimola la produzione di ossido nitrico (NO) e di endotelina 1. L'insulino resistenza altera l'equilibrio tra la produzione di NO e di endotelina 1 conducendo alla disfunzione endoteliale. La produzione di PAI-1 e l'azione vasodilatante dell'insulina sono

alterate; gli effetti anti-infiammatori e anti-trombotici dell'ossido nitrico sono soppressi.

### ***3.4.2 - Steatosi epatica***

Accanto all'infiammazione sistemica, alla disfunzione endoteliale, allo stress ossidativo, all'ipercoagulabilità nell'obeso è frequentemente presente la steatosi epatica non alcolica, la più comune epatopatia nei paesi occidentali con prevalenza in costante aumento. Essa rientra in uno spettro di epatopatie che va dalla steatosi semplice alla steatoepatite con possibile evoluzione verso la fibrosi epatica, cirrosi ed epatocarcinoma. La steatosi si associa alle diverse componenti della sindrome metabolica, sebbene possa comparire anche in individui privi di alterazioni metaboliche. Circa il 90% dei pazienti con steatosi epatica presenta almeno uno dei classici criteri della sindrome metabolica, valutata sia con la classificazione ATP III, sia secondo la proposta dell'IDF. La stretta associazione tra steatosi epatica non alcolica e i componenti della sindrome metabolica suggerisce una eziopatogenesi comune: l'insulino-resistenza. Attualmente è considerata la manifestazione epatica di una malattia sistemica. La ridotta sensibilità insulinica è strettamente associata alla steatosi epatica indipendentemente dall'IMC, dalla distribuzione del tessuto adiposo viscerale e dal grado di tolleranza glucidica.

L'eziopatogenesi dell'epatopatia steatosica rimane tuttora non completamente chiarita. L'iperafflusso di acidi grassi liberi dall'adipocita ipertrofico intraddominale e l'alterato metabolismo delle adipochine rappresentano meccanismi cruciali, in quanto determinano la riduzione della clearance epatica dell'insulina con conseguente aumento dei suoi livelli ematici. Gli acidi grassi liberi stimolano la gluconeogenesi epatica, la sintesi di trigliceridi e inibiscono la soppressione della produzione epatica di glucosio mediata dall'insulina. L'accumulo intraepatico di lipidi aumenta del 22% per ogni punto

percentuale di grasso totale, aumenta del 21% per ogni punto percentuale di tessuto adiposo sottocutaneo ed aumenta del 104% per ogni punto percentuale di tessuto adiposo intra-addominale. Fattori ambientali e/o fattori genetici possono dare origine ad insulino-resistenza responsabile, attraverso l'iperinsulinemia epatica e la marcata lipolisi periferica, dell'accumulo di acidi grassi nel fegato, in quanto quest'ultimo rappresenta una delle prime sedi di accumulo di grasso ectopico (67). Nell'obesità viscerale si verifica un iperafflusso di acidi grassi liberi e trigliceridi al fegato; il fegato possiede un ruolo centrale nella metabolizzazione dei lipidi, dell'insulina e dei glucidi. È stato ipotizzato che la compromissione funzionale dell'epatocita, dovuta all'infarcimento lipidico conseguente all'obesità viscerale, abbia un ruolo importante nella genesi dell'insulino-resistenza, della dislipidemia e quindi della sindrome metabolica (68). Nel fegato gli acidi grassi vanno incontro a metabolismo ossidativo e riesterificazione a trigliceridi, che vengono successivamente incorporati nelle lipoproteine VLDL. Quando la capacità di secrezione delle VLDL da parte del fegato (clearance metabolica) viene superata si verifica un accumulo di trigliceridi all'interno degli epatociti sotto forma di gocce lipidiche; solo in alcune persone il processo sarebbe seguito da un danno ossidativo. Non è chiaro perché in alcune persone il processo si arresti al quadro di steatosi semplice mentre in altre abbia un andamento evolutivo che può portare allo sviluppo di steatoepatite, fino ad arrivare al quadro di cirrosi. L'ipotesi corrente è che la progressione a steatoepatite coinvolga un "secondo danno", ipotizzato essere lo stress ossidativo, ossia il risultato tra uno squilibrio tra sostanze perossidanti (ROS) e sostanze antiossidanti (deficienze nutrizionali), che determina la perossidazione lipidica. Fattori genetici hanno un ruolo importante nel determinare l'efficacia dei sistemi antiossidanti, unitamente ai livelli circolanti di adipochine. Diversi fattori, tra i

quali la beta ossidazione mitocondriale, il TNF-alfa contribuiscono verosimilmente alla formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) che attraverso la perossidazione lipidica, l'induzione della secrezione di citochine e la disfunzione mitocondriale sono responsabili dei fenomeni di necroinfiammazione e di fibrogenesi (infiammazione, produzione di collagene). Gli acidi grassi possono indurre apoptosi degli epatociti (lipotossicità). Un numero enorme di peptidi secreti dagli adipociti (TNF-alfa, leptina, adiponectina, resistina, IL-1, IL-6) sarebbero coinvolti nelle diverse fasi del danno epatico regolando la sensibilità insulinica, l'apoptosi cellulare, la flogosi e la fibrogenesi epatica.

Dal punto di vista clinico l'epatosteatosi decorre nella maggior parte dei casi in maniera asintomatica. Spesso l'unico segno obiettivabile è l'epatomegalia, non sempre facilmente valutabile in soggetti obesi (69). I dosaggi sierici degli enzimi epatici hanno una bassa correlazione con l'entità della steatosi, con scarsa capacità di quantificarne la gravità (70). Il coinvolgimento epatico può essere stimato con varie metodiche di "imaging" ma solamente con la biopsia epatica è possibile valutare con precisione il grado di epatosteatosi (71). Tuttavia la biopsia epatica è una metodica invasiva e di non facile esecuzione nei pazienti grandi obesi. Recentemente è stata introdotta una metodica ecografica che permette di stimare il volume del lobo epatico sinistro, direttamente correlato alla volumetria epatica globale. Tale indice è stato dimostrato essere un parametro affidabile e di semplice esecuzione, più accurato della misurazione ecografica dello spessore dell'adipe intra-addominale, nella stima dell'accumulo di grasso viscerale (72). Inoltre rappresenta un valido indicatore di adiposità rispetto al peso corporeo, all'indice di massa corporea o al grasso viscerale stimato mediante misurazione della circonferenza della vita; risulta correlato con la maggior parte dei fattori di rischio della sindrome metabolica e con gli indici di citolisi epatica. La



correlazione diretta tra gli indici di citolisi epatica e il volume del lobo epatico sinistro indica che l'elevazione di questi enzimi è proporzionale all'ingrandimento del volume epatico. Inoltre la stretta correlazione tra il volume del lobo epatico sinistro e la glicemia, l'HOMA index e l'insulinemia conferma il legame patogenetico tra l'epatosteatosi e l'insulino-resistenza. La misurazione del volume del lobo epatico sinistro mediante tecnica ecografica rappresenta un semplice, affidabile e poco costoso indicatore di obesità viscerale, correlato con vari fattori di rischio della sindrome metabolica. Dopo calo ponderale ottenuto mediante chirurgia bariatrica (bendaggio gastrico) si osservava una riduzione del volume epatico, la riduzione dello spessore del grasso addominale e un miglioramento degli indici sierologici di rischio cardio-metabolico (73). La riduzione del volume epatico risultava indipendentemente associata sia alla riduzione dell'IMC che alla riduzione dello spessore del grasso intra-addominale. Questo dato potrebbe essere interpretato come espressione di una duplice origine degli acidi grassi liberi che affluiscono al fegato, in accordo con quanto sostenuto da un recente studio secondo il quale la steatosi epatica risulterebbe sia da un aumento della sintesi in loco che da un iperafflusso di acidi grassi di provenienza da altre sedi, incluso quelli di origine alimentare (74,75,76). La riduzione degli enzimi GOT, GPT e GGT risultava indipendentemente associata alla sola riduzione del VLES, a conferma che l'epatomegalia rappresenta un segno obiettivabile di sofferenza del parenchima epatico, con conseguente aumento dei livelli sierici dei suoi enzimi. La riduzione dei parametri della sindrome metabolica (glicemia, trigliceridemia, insulinemia e HOMA) risultava associata in modo indipendente solo alla riduzione del VLES. Tale dato rafforza il valore del volume epatico come indicatore di obesità viscerale e dell'insulino-resistenza che ad essa si associa. Soprattutto nel caso dei trigliceridi è possibile che esista anche un nesso

patogenetico tra steatosi epatica ed alterazioni del metabolismo lipidico. La riduzione dell'uricemia risultava significativamente associata alla sola riduzione del tessuto adiposo intra-addominale. E' possibile che in questo caso la deposizione di adipe in sedi ectopiche (incluso il rene), che si associa all'iperuricemia dell'obeso, sia meglio espressa dalla misurazione dell'adipe intra-addominale (77).

### ***3.4.3 - La sindrome delle apnee ostruttive durante il sonno***

Il soggetto obeso è tipicamente affetto da un disturbo respiratorio di tipo restrittivo in cui il grasso viscerale agisce meccanicamente riducendo i volumi polmonari. Le manifestazioni cliniche sono peraltro variabili ed è verosimile che entrino in gioco più meccanismi patogenetici che condizionano il tipo e la gravità dei disturbi. Una delle presentazioni più gravi è la sindrome da ipoventilazione dell'obeso, definita dalla combinazione di obesità ed ipercapnia arteriosa diurna. Il paziente lamenta sintomi poco specifici quali l'eccessiva sonnolenza, la facile affaticabilità e la ridotta tolleranza allo sforzo. L'ipercapnia e l'ipossia sono peraltro associate ad eritrocitosi e ipertensione polmonare che, ove non riconosciute e non trattate, possono condurre allo scompenso cardiaco congestizio (cuore polmonare).

Un'altra manifestazione frequente nel soggetto obeso è la sindrome delle apnee ostruttive del sonno (Obstructive sleep apnea syndrome, OSAS); è caratterizzata da ripetuti episodi di ostruzione completa (apnea) o parziale (ipopnea) delle vie aeree superiori durante il sonno della durata superiore ai 5 secondi. Nei casi gravi l'apnea può raggiungere anche il minuto. Le apnee ostruttive sono caratterizzate da un completo collasso delle vie aeree superiori e

da cessazione del flusso aereo, mentre le ipopnee sono caratterizzate da un collasso parziale delle vie aeree superiori e da marcata riduzione del flusso aereo (almeno il 50% dei valori basali). L'ostruzione delle vie aeree superiori e l'apnea sono favorite dal sonno dal momento che durante il sonno si verifica una modificazione dell'attività dei centri nervosi che coordinano i movimenti respiratori e un rilassamento dei muscoli della bocca e della gola. In accordo con le linee guida italiane la sindrome è di grado lieve se il rapporto tra apnee e ipopnee (AHI) è  $> 5$ , di grado medio se l'AHI è  $> 15$  e grave se l'AHI è  $> 30$ . Ciascun episodio ostruttivo determina alterazioni emodinamiche ed effetti neuroendocrini, riduzione della saturazione di ossigeno ( $\text{SaO}_2$ ) con conseguente ipossia, ipercapnia ed attivazione dei chemorecettori. Questo a sua volta determina l'attivazione del sistema nervoso simpatico con conseguente aumento delle catecolamine circolanti e delle resistenze periferiche. La vasocostrizione periferica e l'aumento della gittata cardiaca conducono ad un aumento dei valori pressori e della frequenza cardiaca. Questi effetti emodinamici giustificano la comparsa di episodi ischemici notturni indipendentemente dalla presenza di cardiopatia ischemica e possono spiegare la relazione tra OSAS e stroke (78). Altri fattori contribuiscono al verificarsi di questi eventi cardiovascolari: la desaturazione di ossigeno e lo stato pro-trombotico. L'OSAS è infatti associata ad un aumento dei livelli di fibrinogeno, ad una diminuzione dell'attività del sistema fibrinolitico e ad un aumento della viscosità ematica. L'OSAS può essere anche una condizione di rischio per lo sviluppo di bradiaritmie (blocco AV) o tachiaritmie sopra- o ventricolari o di morte improvvisa durante le ore notturne. La qualità del sonno è alterata: i risvegli vengono percepiti dal soggetto, sono talvolta frequentissimi e responsabili della marcata frammentazione del sonno notturno, che ostacola il raggiungimento delle fasi di sonno profondo. I risvegli da

un lato consentono di attivare i muscoli dilatatori delle vie aeree, ponendo fine all'evento respiratorio patologico, dall'altro determinano una frammentazione del sonno. I pazienti lamentano una eccessiva sonnolenza diurna, con compromissione della qualità della vita diurna. I pazienti con OSAS presentano una compromissione della qualità della vita, sia durante il sonno (è inquieto, presenta movimenti grossolani) sia durante il giorno (cefalea mattutina, disturbi cognitivi, alterazione dell'umore e del carattere, amnesie). La diagnosi di OSAS è basata sulla polisonnografia.

L'OSAS è una alterazione primaria del sonno associata con la malattia cardiovascolare (78). Il sonno rappresenta un importante modulatore della funzione cardiovascolare, sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Sebbene gli esatti meccanismi fisiopatologici che collegano la deprivazione di sonno con la malattia cardiovascolare non siano stati ancora ben definiti, sono state proposte alcune ipotesi: nei ratti la deprivazione di sonno determina una diminuzione dell'attività dell'enzima e-NOS e i livelli di endotelina-1 sono elevati. Nell'uomo è stato dimostrato che la deprivazione cronica di sonno (4 ore per notte per 6 giorni consecutivi) determina un'attivazione del sistema nervoso simpatico, una alterazione della vasodilatazione endotelio-dipendente, l'aumento dei livelli della proteina C reattiva, IL-6 e TNF alfa e alterazioni del metabolismo glucidico.

L'OSAS può presentarsi anche in soggetti normopeso che abbiano una anomalia a livello delle alte vie respiratorie; tuttavia la prevalenza e la gravità dell'OSAS, sono direttamente correlate al grado di obesità, in particolare a quella centrale, che allo stesso tempo rappresenta il maggior fattore di rischio reversibile. L'OSAS è una patologia diffusa nella popolazione generale; riguarda circa il 24 % e il 9% degli uomini e delle donne di età media, rispettivamente; in alcune popolazioni a rischio (Asiatica, Indiana, Ispano-Americana e Afro-Americana) la

prevalenza può raggiungere anche il 50%. L'OSAS di grado medio - elevato interessa circa il 4-6 % degli uomini e il 2% delle donne della popolazione generale oltre i 30 anni di età. Nonostante questi dati, solo nell'1,6% è stata diagnosticata la malattia e solo nello 0,6 % viene trattata (Sleep Heart Health Study).

Nella popolazione obesa l'OSAS è presente nel 40% dei soggetti, ma può raggiungere anche valori compresi tra il 50 e il 98% nella popolazione con obesità morbigena. La prevalenza dell'OSAS aumenta significativamente dopo i 50 anni di età. Il 60-90 % dei pazienti con OSAS sono obesi e un aumento del 10% del peso corporeo determina un aumento del rischio di comparsa di OSAS di ben 6 volte. E' stato chiaramente dimostrato che l'OSAS peggiora con l'aumento ponderale e migliora con la perdita di peso. Una riduzione anche modesta dell'IMC provoca un evidente miglioramento della dispnea da sforzo e una diminuzione del numero degli episodi di apnea del sonno. Questi effetti appaiono legati selettivamente alla riduzione dell'adipe viscerale. Un fondamentale ausilio terapeutico è rappresentato dalla ventilazione continua a pressione positiva (continuous positive airway pressure, C-PAP). Oltre a ridurre gli episodi di apnee notturne, con conseguente riduzione dell'ipossiemia, la C-PAP è efficace nel ridurre la quota di adiposità viscerale. In particolare è stato dimostrato che il trattamento con C-PAP in pazienti obesi con OSAS determina una significativa riduzione dell'adipe intra-addominale e delle concentrazioni sieriche di leptina, anche in assenza di significative variazioni del peso corporeo.

L'obesità centrale rappresenta un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di OSAS, ma nello stesso tempo l'OSAS può peggiorare l'obesità (79). L'accumulo di tessuto adiposo a livello della regione del collo e sottomentoniera determina modificazioni delle vie aeree superiori, sia da un punto

di vista morfologico (restringimento del lume faringeo per compressione ab estrinseco da parte del tessuto adiposo) che funzionale (per compromissione dei muscoli dilatatori delle vie aeree a causa dell'infarcimento adiposo). L'accumulo di grasso a livello perifaringeo è a stretto contatto con la parete postero-laterale del palato faringe; questa area è sede di occlusione dinamica delle prime vie aeree superiori durante il sonno e un aumento dell'accumulo di grasso lateralmente alle prime vie aeree è presente anche in soggetti con OSAS non obesi. E' stata dimostrata una stretta correlazione tra il grasso adiacente alle vie aeree, quantificato con RMN, e il numero di episodi apneici. Nel sesso maschile è stato dimostrato che la circonferenza del collo ha un valore predittivo di OSAS superiore a quello della circonferenza vita. Oltre all'eccesso di tessuto adiposo a livello delle vie aeree superiori, anche una riduzione del volume polmonare contribuisce alla compromissione del volume faringeo. Nell'obesità centrale il volume polmonare si riduce per effetto del sollevamento del diaframma; tale alterazione viene amplificata dalla posizione supina durante il sonno.

Il Wisconsin Sleep Cohort Study ha dimostrato che i principali fattori di rischio sono l'obesità, il sesso maschile, l'età adulta e la menopausa. Fattori di rischio aggiuntivi sono l'ereditarietà, il fumo, l'abuso di alcool prima del sonno notturno e la razza, soprattutto asiatica. L'OSAS si associa ad una maggior prevalenza di malattie cardiovascolari e ad una maggior mortalità per le stesse, soprattutto per i pazienti con indice AHI > 20. I pazienti con OSAS presentano un maggior rischio di ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, aritmie, insufficienza cardiaca congestizia ed attacchi ischemici cerebrali, tanto che la prevalenza dell'OSAS è presente dal 22 al 48% degli ipertesi e dall'11% al 37 % nei pazienti con cardiopatia. L'OSAS è associata ad alterazioni metaboliche (insulino-resistenza, la sindrome metabolica, diabete mellito tipo II) e

cardiovascolari (attacchi ischemici transitori, stroke, aritmie cardiache, infarto del miocardio e ipertensione polmonare).

Una correlazione stretta esiste tra i livelli di acidi grassi liberi, l'accumulo di tessuto adiposo a livello della porzione superiore del corpo, il diabete mellito di tipo II e l'ipertensione arteriosa. Vgontzas et al. considerano l'OSAS una manifestazione della sindrome metabolica

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa nei pazienti con OSAS è superiore al 40%. I fattori che determinano l'aumento dei valori pressori includono il volume ematico, il rapporto vasocostrizione/vasodilatazione e la gittata cardiaca. Gli elevati livelli degli acidi grassi liberi aumentano la sensibilità vascolare allo stimolo alfa 1 adrenergico. Il risultato è un aumento della gittata cardiaca con vasocostrizione, che a loro volta contribuiscono ad aumentare i valori pressori. L'insulina aumenta il rilascio di un potente vasodilatatore dall'endotelio (NO). I soggetti obesi con insulino resistenza richiedono maggiori livelli di insulina per aumentare il flusso ematico rispetto ai soggetti non obesi. L'aumento dei livelli di FFA riduce l'attività dell'ossido-nitrico sintetasi e quindi interferisce con la vasodilatazione mediata dall'ossido nitrico (inibendo la vasodilatazione endotelio dipendente). Ulteriori meccanismi attraverso i quali l'OSAS può determinare l'aumento dei valori pressori sono l'aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico, la diminuzione della sensibilità dei barorecettori e un aumento delle concentrazioni di TNF alfa (80).

Le alterazioni del sonno non solo contribuiscono all'aumento ponderale ma possono contribuire allo sviluppo di insulino resistenza. L'aumento di AHI e la riduzione della saturazione di ossigeno sono fattori determinanti per l'alterazione del metabolismo glucidico, indipendentemente dal grado di obesità e dalla distribuzione del tessuto adiposo. E' stato dimostrato che l'ipossia

conseguente alle alterazioni respiratorie determina insulino-resistenza. I ripetuti periodi di ipossia seguiti da periodi di re-ossigenazione non solo determinano aumento delle citochine pro-infiammatorie (IL-6 – PCR) ma potrebbero anche indurre stress ossidativo a livello dell'endotelio vascolare, aumento della produzione di endotelina-1 e del tono simpatico. Queste alterazioni potrebbero contribuire allo sviluppo dell'ipertensione, dell'insulino-resistenza e della dislipidemia e spiegherebbero perché l'OSAS rappresenti un fattore di rischio indipendente per la comparsa delle complicanze cardiovascolari dell'obesità. La maggior parte degli studi hanno confermato aumentati livelli dei mediatori dell'infiammazione nei pazienti con OSAS (IL-6, proteina C reattiva, leptina, TNF alfa, radicali liberi dell'ossigeno, le molecole di adesione: ICAM-1, VCAM-1); un loro incremento è associato ad un aumento della sonnolenza e della stanchezza. Yun et al. (81) hanno ipotizzato che l'alterata risposta dei chemorecettori all'ipossia, riscontrata nei pazienti con OSAS, conduca ad una esagerata risposta del sistema simpatico che poi a sua volta attiva la risposta infiammatoria.

E' stato proposto che il legame tra sonno e insulino-resistenza sia l'aumento dell'attività simpatica adrenergica che perdura anche durante le ore diurne e che è dovuto alle frequenti interruzioni del sonno e all'ipossiemia. L'aumentata produzione di catecolamine indurrebbe insulino resistenza sia con meccanismo diretto a livello del pancreas e del fegato, sia con meccanismo indiretto mediato dall'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con maggior produzione di cortisolo.

La stessa leptina, ormone adipocitario il cui ruolo principale è nel controllo dell'appetito, è uno stimolatore della funzione respiratoria ed una resistenza all'azione della leptina, quale spesso si verifica nell'obeso, potrebbe essere



implicata nella patogenesi dell'OSAS. L'iperleptinemia favorisce l'insulino-resistenza, promuove lo stress ossidativo ed è ritenuta determinante per l'aumento del tono simpatico; le citochine avrebbero un ruolo determinante nell'induzione della sonnolenza giornaliera.

In uno studio da noi condotto (82) su 83 pazienti obesi giunti consecutivamente alla nostra osservazione e sottoposti a studio polisonnografico veniva riscontrato che 52 pazienti presentavano la sindrome delle apnee ostruttive durante il sonno, mentre solo 31 pazienti non ne erano affetti. E' stata inoltre riscontrata una correlazione positiva tra l'indice AHI e la circonferenza del collo, i risvegli notturni, la PaCO<sub>2</sub> e una correlazione inversa tra AHI e la PaCO<sub>2</sub> e la capacità vitale. Questi dati indicano che la presenza di OSAS dovrebbe essere sistematicamente valutata nel paziente obeso anche in assenza di una chiara manifestazione della malattia.

#### **4 - SCOPO DELLO STUDIO**

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare la relazione tra il rischio cardiovascolare globale e i parametri antropometrici relativi alla distribuzione del tessuto adiposo in una popolazione di donne obese.

#### **5 - PAZIENTI E METODI**

Nello studio sono state incluse 163 donne obese di razza caucasica, di età compresa tra i 35 ed i 65 anni (media  $\pm$  DS  $46 \pm 8$ ; range 35-65 anni), giunte alla nostra osservazione in previsione di intervento di chirurgia bariatrica. I criteri di esclusione erano l'età superiore a 69 anni e inferiore a 35 anni, precedenti eventi cardiovascolari, insufficienza renale grave, tumori maligni o malattie croniche in stadio avanzato.

Le pazienti venivano sottoposte a diverse misurazioni antropometriche: peso corporeo (espresso in Kg) e altezza (espressa in cm) dal cui rapporto veniva calcolato l'indice di massa corporea ( $IMC = \text{peso espresso in Kg} / \text{altezza espressa in metri al quadrato}$ ); circonferenza vita (CV: espressa in cm) e circonferenza fianchi (CF: espressa in cm), rilevate entrambe in posizione eretta mediante metro flessibile, da cui veniva calcolato il rapporto circonferenza vita/circonferenza fianchi (CV/CF). La circonferenza vita corrisponde alla più piccola circonferenza tra il margine inferiore dell'ultima costa e il margine superiore della cresta iliaca. La circonferenza fianchi corrisponde alla circonferenza più grande compresa tra la vita e la coscia.

Venivano inoltre eseguiti prelievi ematici a digiuno per dosaggio di alcuni parametri metabolici (glicemia, colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo

HDL, trigliceridi) e ormonali (insulina). Le pazienti (in assenza di una diagnosi di diabete mellito tipo II) venivano sottoposte all'esecuzione della curva da carico orale di glucosio con dosaggio dell'insulinemia fino a 180 '.

Ciascun soggetto veniva sottoposto a studio ecografico dell'addome per la misurazione di:

- tessuto adiposo superficiale (TAS), misurato 1 cm al di sopra della linea ombelicale trasversa, come distanza tra la superficie cutanea e la parete anteriore dei muscoli retti dell'addome.
- tessuto adiposo viscerale intra-addominale (TAV), misurato allo stesso livello del precedente, come distanza tra la parete posteriore dei muscoli retti dell'addome e la parete anteriore dell'aorta addominale.
- volume del lobo epatico sinistro (VLES), effettuato posizionando il paziente in decubito supino e utilizzando un apparecchio di ultima generazione (Technos, Esaote Biomedica) con sonda convex provvista di bande di frequenza variabile tra 2,5 e 5 MHz, calcolato mediante la formula dell'ellissoide di rotazione (diametro antero-posteriore x diametro laterale x diametro longitudinale x 0,52).

Per ciascun paziente veniva calcolata l'età, veniva effettuata la misurazione della pressione arteriosa (il valore corrispondeva al valore medio di due misurazioni effettuate in posizione supina, a riposo e con bracciale adeguato) e veniva raccolta l'anamnesi farmacologica e l'abitudine al fumo. Veniva posta diagnosi di ipertensione arteriosa se la pressione arteriosa sistolica (PAS) era  $\geq$  140 mmHg e/o se la pressione arteriosa diastolica era  $\geq$  90 mmHg. La diagnosi di diabete mellito di tipo II veniva posta in base alle linee guida dell'American Diabetes Association.

Il rischio di avere a 10 anni un evento di cardiopatia ischemica veniva valutato mediante il Framingham Heart Study Coronary heart disease (83) e il

rischio di presentare un evento cardiovascolare a 10 anni veniva calcolato mediante l'algoritmo del Progetto Cuore (84), calcolato su una popolazione italiana. Il rischio cardiovascolare globale assoluto è un indicatore che permette di valutare la probabilità a 10 anni di presentare un evento cardiovascolare maggiore conoscendo il livello di alcuni fattori di rischio. Per valutare il rischio globale assoluto si utilizzano funzioni matematiche che elaborano dati derivati da studi longitudinali, condotti su gruppi di popolazione seguiti nel tempo. La validità di queste funzioni di rischio dipende dalle caratteristiche della popolazione che le ha generate e dagli individui a cui vengono applicate. Il calcolo del rischio cardiovascolare mediante l'algoritmo del Progetto Cuore fornisce un punteggio individuale che offre una valutazione più precisa perché considera valori continui per alcuni fattori di rischio, cioè l'età, il profilo lipidico completo, la pressione arteriosa sistolica, la terapia anti-ipertensiva. La stima puntuale del rischio cardiovascolare può essere applicato a persone nella fascia di età compresa tra 35 e 69 anni.

Il rischio di mortalità cardiovascolare veniva calcolato mediante l'algoritmo SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) per le popolazioni del SUD Europa (85).

La prevalenza della sindrome metabolica veniva calcolata utilizzando i criteri dell'ATP III (86) e dell'IDF (87).

## 6 - RISULTATI

Le caratteristiche antropometriche, cliniche e i rischi cardiovascolari di morbilità e di mortalità sono riportati nella Tabella 1.

67 pazienti (41%) erano affetti da ipertensione arteriosa ( $\geq 140/90$ ) e tra questi 49 erano in terapia farmacologica; 98 pazienti (60%) erano ipercolesterolemici (colesterolo totale  $\geq 200$  mg/dl) e 76 (46%) avevano colesterolo HDL  $\leq 50$  mg/dl; solo 3 erano in terapia farmacologica (statina); 33 pazienti (20%) erano diabetiche (glicemia basale  $\geq 126$  mg/dl o glicemia dopo 120 minuti durante carico orale di glucosio  $\geq 200$  mg/dl) e tra queste 29 erano in terapia con antidiabetici orali. 47 pazienti (29%) erano fumatrici.

Il rischio cardiovascolare globale, calcolato con l'algoritmo di Framingham e con l'algoritmo del Progetto Cuore, era  $9,47 \pm 5,8$  % (range 2-33 %) e  $1,72 \pm 1,77$  % (range 0,13- 9,8 %), rispettivamente. Il rischio di mortalità cardiovascolare calcolato mediante l'algoritmo SCORE era  $0,45 \pm 0,66$  % (range 0,007- 3,66 %).

Tra tutti i parametri antropometrici la CV presentava la più forte correlazione con lo spessore del tessuto adiposo viscerale ( $r= 0.49$ ;  $p < 0,0001$ ), mentre il CV/CF era solo debolmente correlato con questo parametro ( $r=0,184$ ;  $p=0,02$ ) (Fig 1 e 2).

Venivano osservate correlazioni significativamente positive tra il rischio di avere un evento cardiovascolare a 10 anni, calcolato con entrambi gli algoritmi ed espresso con il logaritmo, e CV, spessore TAV, CV/CF e VLES. Il rischio di mortalità cardiovascolare era correlato direttamente con CV, CV/CF e TAV, ma non con il VLES. Non venivano riscontrate correlazioni significative tra il rischio

di avere un evento cardiovascolare a 10 anni o il rischio di mortalità e peso corporeo, IMC e CF (Tabella 2).

Quando veniva eseguita un'analisi di regressione multipla stepwise tra i diversi parametri antropometrici ed il rischio di avere un evento di cardiopatia ischemica a 10 anni, come variabile dipendente, solo CV/CF e TAV mostravano un valore positivo predittivo indipendente ( $p < 0,01$ ); mentre veniva osservata una associazione negativa indipendente con il peso corporeo (Tabella 3). Il modello prediceva circa il 27 % ( $r^2=0,27$ ) del rischio cardiovascolare.

Quando la stessa analisi veniva eseguita utilizzando il rischio di avere un evento cardiovascolare a 10 anni, calcolato mediante l'algoritmo del Progetto Cuore, come variabile dipendente, solo CV/CF e TAV risultavano indici predittivi positivi indipendenti ( $p < 0,01$ ). Il modello prediceva circa il 19 % ( $r^2=0,194$ ) del rischio cardiovascolare calcolato; anche nel caso del rischio di mortalità cardiovascolare calcolato mediante l'algoritmo SCORE, solo CV/CF e TAV risultavano indici predittivi positivi indipendenti ( $p < 0,01$ ). Il modello prediceva circa l'11% ( $r^2=0,11$ ) del rischio di mortalità cardiovascolare (Tabella 3).

Dal momento che il tessuto adiposo viscerale non è calcolabile semplicemente nella pratica clinica, è stata eseguita la regressione multipla senza includere il tessuto adiposo viscerale come variabile indipendente. I risultati ottenuti hanno mostrato che solo CV/CF era significativamente ( $p < 0,01$ ) e positivamente associato con tutti e tre gli algoritmi per il calcolo del rischio e che questo indice antropometrico prediceva circa il 13 %, il 12 % e l'8% del rischio calcolato secondo l'algoritmo di Framingham ( $r^2=0,13$ ), secondo l'algoritmo del Progetto Cuore ( $r^2=0,12$ ) e secondo lo SCORE Project ( $r^2=0,08$ ), rispettivamente.

Infine abbiamo analizzato quale dei fattori di rischio cardiovascolare, con l'esclusione dell'abitudine al fumo, era correlato significativamente con gli indici antropometrici (Tabella 4):

- CV/CF risultava significativamente correlato a 4 dei 7 fattori di rischio cardiovascolare, ossia direttamente con l'età ( $p = 0,0015$ ;  $R = 0,247$ ), la pressione arteriosa sistolica ( $p = 0,016$ ;  $R = 0,189$ ) e la glicemia ( $p = 0,015$ ;  $R = 0,192$ ) e inversamente con il colesterolo HDL ( $p = 0,034$ ;  $R = -0,166$ );
- TAV risultava significativamente correlato a 3 dei 7 fattori di rischio cardiovascolare ossia direttamente con la pressione arteriosa sistolica ( $p = 0,0011$ ;  $R = 0,254$ ) e in particolare con la glicemia ( $p < 0,0001$ ;  $R = 0,359$ ) e inversamente con il colesterolo HDL ( $p = 0,022$ ;  $R = -0,179$ ). Veniva inoltre riscontrata una correlazione diretta e statisticamente significativa con la trigliceridemia ( $p 0,004$ ;  $r = 0,224$ );
- CV era direttamente correlato solo alla pressione arteriosa sistolica ( $p < 0,0001$ ;  $R = 0,308$ ) e in misura minore con il logaritmo della glicemia ( $p = 0,042$ ;  $R = 0,16$ ).

Utilizzando la definizione di sindrome metabolica secondo l'ATP III 89 pazienti ne rispettavano i criteri, mentre 99 pazienti rispettavano i criteri della sindrome metabolica secondo la definizione dell'IDF. Le pazienti con sindrome metabolica secondo i criteri ATP III presentavano un rischio medio di cardiopatia ischemica, calcolato secondo l'algoritmo di Framingham, pari a  $10,98 \pm 6,47$  % (2-33) e un rischio cardiovascolare globale medio, calcolato con l'algoritmo del Progetto Cuore, pari a  $2,12 \pm 2,02$  % (0,23-9,8). Le pazienti con sindrome metabolica, secondo i criteri dell'ATP III, presentavano un rischio cardiovascolare significativamente maggiore rispetto a quelle che non rispettavano i criteri della sindrome metabolica ( $p = 0,0002$  per quanto riguarda il rischio calcolato secondo

l'algoritmo di Framingham;  $p = 0,0014$  per quanto riguarda il rischio calcolato secondo l'algoritmo del progetto Cuore).

Le pazienti con sindrome metabolica secondo i criteri IDF presentavano un rischio medio di cardiopatia ischemica, calcolato secondo l'algoritmo di Framingham, pari a  $10,62 \pm 6,3 \%$  (2-33) e un rischio cardiovascolare globale medio, calcolato con l'algoritmo del Progetto Cuore, pari a  $2,03 \pm 1,97 \%$  (0,23-9,8). Le pazienti con sindrome metabolica, secondo i criteri dell'IDF, presentavano un rischio cardiovascolare significativamente maggiore rispetto a quelle che non rispettavano i criteri della sindrome metabolica ( $p = 0,0016$  per quanto riguarda il rischio calcolato secondo l'algoritmo di Framingham;  $p = 0,006$  per quanto riguarda il rischio calcolato secondo l'algoritmo del Progetto Cuore)

Il rischio di mortalità cardiovascolare calcolato mediante l'algoritmo SCORE era  $0,49 \pm 0,66 \%$  (0,01 – 2,96) nelle pazienti con sindrome metabolica secondo l'ATP III e  $0,48 \pm 0,64 \%$  (0,01 – 2,96) nelle pazienti con sindrome metabolica secondo l'IDF. Tale aumento non risultava statisticamente significativo rispetto a quello delle pazienti che non rispettavano i criteri della sindrome metabolica per entrambe le definizioni (Tabella 5)

Le pazienti che rispettavano i criteri della sindrome metabolica, sia con la definizione dell'ATP III che con la definizione IDF, presentavano valori di CV/CF, TAV e VLES significativamente superiori rispetto alle pazienti che non rispettavano i criteri (Tabella 5)

Nella Tabella 6 sono riportate le pazienti (esprese sia in numero assoluto, sia come percentuale) che rispettavano ogni singolo criterio della definizione di sindrome metabolica, sia per quanto riguarda l'ATP III (A), sia per quanto riguarda l'IDF (B).



La popolazione studiata è stata suddivisa in gruppi in base al numero dei criteri (da 1 a 5) utilizzati per definire la sindrome metabolica (ATP III e IDF). Abbiamo quindi valutato la presenza di eventuali differenze statisticamente significative tra i rischi di cardiopatia ischemica, morbidità e mortalità cardiovascolare nei diversi gruppi. Come illustrato nella Figura 3 il rischio medio di morbidità cardiovascolare (calcolato secondo l'algoritmo di Framingham e l'algoritmo del Progetto Cuore) per coloro che rispettavano 3, 4 e 5 criteri della sindrome metabolica risultava comunque superiore al rischio medio dell'intera popolazione studiata. Tuttavia, sebbene tutti e 3 i gruppi rispettassero la definizione di sindrome metabolica secondo l'ATP III, è possibile rilevare un gradiente di rischio crescente con l'aumentare del numero dei criteri rispettati. Non venivano osservate differenze statisticamente significative per quanto riguarda la mortalità cardiovascolare tra i diversi gruppi.

## 7 - DISCUSSIONE

L'obesità è storicamente considerata un importante fattore di rischio cardiovascolare. Sebbene questo concetto sia ancora vero, studi recenti hanno dimostrato che l'obesità di per sé non è associata in modo paradigmatico ad un profilo cardiovascolare sfavorevole o ad alterazioni cardiache; una sostanziale proporzione di soggetti obesi possono presentare un numero di fattori di rischio significativamente più basso rispetto a quello che si potrebbe ipotizzare sulla base del valore dell'indice di massa corporea o meglio esistono soggetti obesi "metabolicamente sani". La frequenza e la gravità delle malattie associate all'obesità sono determinate solo in parte dall'entità dell'eccesso di peso (esempio complicanze osteoarticolari), mentre in larga misura dipendono dalla sua localizzazione.

L'accumulo di tessuto adiposo in eccesso a livello intraaddominale e/o viscerale (fegato, muscolo scheletrico, cuore, rene) è spesso associato alla presenza di insulino-resistenza e di fattori di rischio cardiovascolare maggiori (diabete mellito tipo II, ipertensione arteriosa, dislipidemia) e si accompagna pertanto ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari. Queste osservazioni sottolineano la necessità di una migliore caratterizzazione e ridefinizione dell'obesità in termini di indici e di classificazione. Ciò detto spiega come oggi esista la convinzione che l'adiposità addominale in eccesso, anche con valori di indice di massa corporea ben al di sotto della classica definizione di obesità, possa essere associata ad un significativo incremento del rischio cardiovascolare.

Il tessuto adiposo non è solo deputato all'immagazzinamento di energia sottoforma di trigliceridi ma è un vero e proprio organo endocrino, capace di sintetizzare vari mediatori (ormoni, enzimi, adipochine, citochine e molecole pro-

infiammatorie) che esercitano la loro azione sia localmente (autocrina e paracrina) che per via sistemica (endocrina). L'alterato metabolismo degli acidi grassi liberi non esterificati e l'inappropriata secrezione di alcune adipocitochine da parte di una quota eccessiva di tessuto adiposo in regioni ectopiche (a livello intraaddominale e viscerale) sono implicati nella patogenesi delle comorbidità correlate all'obesità, che includono alterazioni metaboliche e cardiovascolari, disfunzione endoteliale e infiammazione. (88, 89). Sebbene l'accumulo di tessuto adiposo a livello viscerale sia associato alle classiche alterazioni aterogeniche e diabetogeniche, rimane ancora aperto il dibattito se il tessuto adiposo viscerale sia un fattore causale o un semplice indicatore delle alterazioni metaboliche che si accompagnano all'obesità viscerale. Non esiste a tutt'oggi una spiegazione definitiva del perché il tessuto adiposo si accumuli prevalentemente a livello periferico o a livello degli organi addominali. Verosimilmente sono coinvolti diversi fattori di natura genetica, ormonale, ambientale e alimentare.

La malattia cardiovascolare è considerata la principale causa di morbidità e mortalità nei paesi sviluppati; nei paesi dell'Occidente ogni anno muoiono più donne rispetto agli uomini per malattie cardiovascolari (90). Per questo motivo sono stati compiuti notevoli sforzi per cercare di comprendere le basi biologiche della malattia e per identificare i sottostanti fattori di rischio. Si ipotizza che l'alterazione principale alla base della relazione fra obesità e rischio cardiovascolare consista in uno stato di ridotta insulino-sensibilità (91) in vari organi e tessuti. E' oggi comunemente accettato che l'insulino-resistenza rappresenti l'aspetto chiave e che sia implicata a vari livelli nella patogenesi del cluster dei principali fattori di rischio cardiovascolare maggiori come il diabete mellito tipo 2, l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia, principalmente negli

individui con obesità viscerale. Sono peraltro noti altri meccanismi coinvolti in vario modo nella patogenesi della malattia cardiovascolare del soggetto obeso:

- lo stato di infiammazione sistemica (91) che può rappresentare un elemento importante nella formazione e progressione della placca aterosclerotica, sia direttamente che come promotore di insulino-resistenza.
- la disfunzione endoteliale (39, 92) nella cui patogenesi entrano in gioco sia meccanismi indiretti, quali l'insulino-resistenza e i fattori di rischio correlati (diabete mellito, ipertensione arteriosa e dislipidemia), sia meccanismi diretti quali l'alterata produzione di adipochine e citochine pro-infiammatorie, che si traduce in un aumentato stress ossidativo e ridotta biodisponibilità di ossido nitrico (NO). La ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente predice gli eventi cardiovascolari in pazienti ad elevato rischio, rappresentando un potenziale parametro clinico per la stratificazione del rischio ed un marker di efficacia degli interventi terapeutici sui fattori di rischio.
- lo stato pro-trombotico (93) e l'aumento del tono simpatico (94) che si associano ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari principalmente nel paziente con obesità centrale.
- alterazioni strutturali del miocardio (65).

Numerosi studi di popolazione hanno individuato relazioni non del tutto univoche tra l'obesità di per sé, espressa in termini di indice di massa corporea, e il rischio di mortalità globale o morbidità e mortalità cardiovascolare sia negli uomini che nelle donne (95, 96, 97, 98, 99, 100, 101).

In un ampio studio prospettico (96) condotto su 527.265 adulti americani, di entrambi i sessi, di età compresa tra i 50 e 71 anni, fumatori e affetti da malattie croniche veniva osservata una relazione ad "U" tra il valore dell'indice di massa corporea e il rischio di mortalità globale: ossia il rischio di mortalità era più

elevato per coloro che presentavano valori di IMC più bassi e più elevati. Quando però l'analisi veniva ristretta ai soggetti di 50 anni di età, che non avevano mai fumato e che non erano affetti da malattie croniche veniva osservato un significativo incremento del rischio di mortalità, con un andamento della retta di tipo lineare, non solo per valori di IMC superiori a 30, ma anche nel range del sovrappeso.

Queste discrepanze possono essere spiegate dal fatto che l'IMC è una stima grezza dell'eccesso di peso, che non tiene in considerazione la distribuzione del tessuto adiposo ed il cui calcolo è influenzato sia dalla massa grassa che da quella magra (95). Ne consegue che anche modesti aumenti di IMC, ove determinati esclusivamente da un aumento dell'adiposità viscerale, si associano ad un aumento del rischio di eventi e/o mortalità cardiovascolare (102) mentre valori anche considerevolmente aumentati di IMC, qualora legati ad un incremento della massa muscolare, non si accompagnano necessariamente ad un aumento del rischio. Pertanto, la stima dell'eccesso di peso identificata dall'indice di massa corporea deve essere integrata dalla valutazione della distribuzione del tessuto adiposo in modo da ottenere informazioni migliori sul rischio cardiometabolico associato a sovrappeso e all'obesità. In un recente lavoro (103) l'IMC, dopo correzione per i fattori di rischio cardiovascolare e per la circonferenza vita, non risultava predittivo né di aumentato rischio di diabete mellito, né di malattie cardiovascolari.

Anche i nostri risultati hanno confermato che l'IMC, sebbene sia utilizzato per classificare la gravità dell'obesità, rappresenta una stima grezza del tessuto adiposo in eccesso (104). Non è quindi sorprendente che l'IMC non riesca a predire il rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare, che sia debole nel discriminare il diverso livello di rischio di cardiopatia ischemica nelle donne

(105) e che talvolta possa essere paradossalmente associato inversamente con il rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare: “obesity paradox “ (106)

Al fine di quantificare il grado di deposizione lipidica ectopica possono essere utilizzati vari indicatori che sono associati con i diversi fattori di rischio cardiovascolare. Tali indicatori vanno dalla misurazione di alcuni semplici indici antropometrici quali la circonferenza della vita, la circonferenza fianchi e il rapporto vita-fianchi alla quantificazione del grasso intra-addominale mediante metodiche di imaging più o meno sofisticate, ma molto più precise (ECO, TAC, RMN) (107, 108, 109). Tuttavia non è possibile utilizzare queste ultime metodiche su larga scala e pertanto è necessario identificare metodi meno costosi e più semplici, quali appunto la circonferenza della vita, la circonferenza dei fianchi ed il relativo rapporto (110). Sebbene il rilievo delle circonferenze sia ben standardizzato, la loro riproducibilità presenta alcune limitazioni, in particolare nella grande obesità.

Sulla base dell'associazione tra obesità addominale e alterazioni metaboliche/aterogeniche è stata proposta la circonferenza della vita quale misura antropometrica grezza dell'adiposità viscerale e addominale. Questo parametro antropometrico è stato adottato sia dal National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) (86) che dall'International Diabetes Federation (IDF) (87) per definire la sindrome metabolica il cui esatto ruolo nell'identificazione del rischio di eventi cardiovascolari rimane peraltro controverso (111). Il cluster dei fattori di rischio cardiovascolare derivanti dall'obesità centrale e la loro associazione con l'insulino-resistenza, ha condotto a proporre l'esistenza di un'unica condizione denominata “sindrome metabolica “ o “sindrome X”, le cui basi fisiopatologiche non sono state del tutto chiarite, o con il coinvolgimento di fattori ambientali, comportamentali e genetici. La prima

definizione di tale condizione risale agli anni '20, come “sindrome caratterizzata dalla presenza di iperglicemia, ipertensione arteriosa ed iperuricemia”. Negli anni '50 Vague la definì come “sindrome dell'obesità androide” e Avogaro negli anni '60 descrisse la “sindrome plurimetabolica”. Negli anni '80 Reaven (112) introdusse la definizione di “sindrome X”: ipotizzò che l'inadeguata azione dell'insulina (l'insulino-resistenza) fosse il principale responsabile di un cluster di alterazioni/fattori di rischio che includevano l'iperinsulinemia compensatoria, l'ipertrigliceridemia, i livelli ridotti di HDL colesterolo e l'ipertensione arteriosa. Solo più recentemente De Fronzo e Ferrannini hanno introdotto il concetto di “sindrome dell'insulino-resistenza”.

Il concetto di insulino-sensibilità ha un'ampia variabilità nell'ambito di una popolazione apparentemente sana; approssimativamente il 50 % di questa variabilità può essere attribuita all'eccesso di tessuto adiposo, il 25% all'attività fisica/sedentarietà e il restante 50 % alle basi genetiche. Maggiore è il grado di insulino-resistenza maggiore è la probabilità che si verifichino alterazioni della tolleranza glucidica e del profilo lipidico, ipertensione arteriosa e lo stato pro-trombotico e pro-infiammatorio, condizioni tutte che aumentano il rischio cardiovascolare.

Per identificare persone ad elevato rischio cardiovascolare l'Organizzazione Mondiale della Sanità, Adult Treatment Panel III (113) e l'International Diabetes Federation hanno coniato nuovi criteri diagnostici per la sindrome metabolica. Sebbene i criteri diagnostici delle tre definizioni siano simili, gli specifici valori, i rispettivi cut-off, le associazioni dei singoli componenti determinano ampie differenze per quanto riguarda la presenza o meno della sindrome.

La definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità mirava ad identificare in prima istanza persone a rischio di sviluppare diabete mellito tipo II, in quanto il requisito fondamentale era la presenza di diabete mellito tipo II, ridotta tolleranza glucidica, alterata glicemia a digiuno o insulino resistenza diagnosticata mediante clamp euglicemico iperinsulinemico. Accanto all'alterato metabolismo glucidico e all'insulino-resistenza veniva richiesta la presenza di obesità con distribuzione centrale dell'eccesso di tessuto adiposo, la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa e la microalbuminuria. L' Adult Treatment Panel III (ATP III) si focalizza in modo minore sul rischio di sviluppare il diabete mellito tipo II, ma soprattutto sul rischio cardiovascolare. All'interno della definizione viene affrontato il concetto della prevenzione primaria in pazienti con molteplici fattori di rischio che aumentano il rischio cardiovascolare stesso. La versione più recente della sindrome metabolica (International Diabetes Federation) pone l'attenzione in particolar modo sui cut off della circonferenza vita. Sono fondamentalmente 2 le differenze tra i 3 criteri diagnostici della sindrome metabolica:

- la definizione ATP III non discrimina qualitativamente i singoli criteri diagnostici, ossia la combinazione di 3 criteri indistintamente dei 5 identifica la sindrome metabolica, indipendentemente dalla loro combinazione e dall'effettivo rischio cardiovascolare che potrebbero determinare;
- la definizione WHO e IDF richiedono l'insulino resistenza e l'obesità centrale, rispettivamente, quale criterio indispensabile per porre la diagnosi.

La presenza di tessuto adiposo in eccesso viene considerato "accessorio" nella definizione di WHO, indifferente nella definizione dell'ATP III e fondamentale nella definizione dell>IDF (114).



In letteratura è stato dimostrato che il valore della circonferenza vita predice l'aumento del rischio di morbidità per diabete mellito (115, 116) e per malattie cardiovascolari (117, 118) e mortalità cardiovascolare (119).

Un recente studio (103) condotto su più di 5000 soggetti di entrambi i sessi ha evidenziato che la circonferenza vita aumenta il rischio di diabete mellito, e non di malattie cardiovascolari, anche dopo correzione per i comuni fattori di rischio cardiovascolare e per l'IMC. La misurazione della circonferenza vita rappresenta un primo step per l'identificazione di soggetti con obesità centrale ad elevato rischio. Infatti solo soggetti con valori della circonferenza vita superiori ai cut off indicati dall'ATP III, in associazione con uno o più fattori di rischio cardiovascolare, presentano un aumento del rischio cardiovascolare; ossia il rischio cardiovascolare aumenta all'aumentare del valore della circonferenza vita solo se associato alla presenza di uno o più fattori di rischio cardiovascolare. Al contrario, sia il valore della circonferenza vita sia il numero dei fattori di rischio cardiovascolare sono indicatori predittivi di diabete mellito. Questo lavoro conferma il dato già precedentemente pubblicato in letteratura da Carey nel 1997 (116), in base al quale valori elevati di circonferenza vita, seppure al di sotto del valore soglia indicato dai criteri dell'ATP III (88 cm), si associano ad un aumento dell'incidenza di diabete mellito anche dopo correzione di fattori di stile di vita e dell'IMC. Il concetto per cui la circonferenza vita non riesce a spiegare l'aumento del rischio per malattie cardiovascolari non è inatteso; infatti la circonferenza vita sottende solo la presenza di fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, alterazione del metabolismo glucidico, dislipidemia, ecc). Questo significa che la circonferenza vita predice la malattia cardiovascolare attraverso la sua influenza sui fattori di rischio cardiometabolici: infatti l'utilità della circonferenza vita nel predire il rischio di malattia cardiovascolare è attenuata

quando i fattori di rischio cardiovascolare maggiori sono inclusi nel modello predittivo del rischio. Questo dato è stato dimostrato nello studio INTERHEART dove la forte associazione tra la circonferenza vita e l'incidenza di infarto del miocardio veniva attenuata dopo correzione per la ipertensione arteriosa e il rapporto apolipoproteine B/A. I nostri dati confermano che il valore della circonferenza vita è un buon indicatore della quantità di tessuto adiposo viscerale (120), ma indicano che, sebbene questo parametro sia associato in modo lineare ai vari algoritmi per il calcolo del rischio, perde la sua capacità di predire il rischio quando il tessuto adiposo viscerale e CV/CF o solo CV/CF venivano introdotti nell'analisi di regressione multipla. Inoltre CV era associato solo con 2 dei 7 fattori di rischio cardiovascolare: la pressione arteriosa sistolica e in modo minore con la glicemia. Quindi, sebbene CV rappresenti un ottimo indicatore del tessuto adiposo viscerale e quindi della sindrome metabolica, sembra avere una importanza limitata nel predire il rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare, almeno in questa popolazione di donne obese.

Il tessuto adiposo viscerale rappresenta un indice predittivo di cardiopatia ischemica e di morbidità e mortalità cardiovascolare, essendo associato con 3 dei 7 fattori di rischio cardiovascolare: direttamente e soprattutto con la glicemia e in maniera minore con il valore della pressione arteriosa sistolica e inversamente con il colesterolo HDL. Tutti questi indici sono 3 dei componenti della sindrome metabolica; il TAV inoltre risulta positivamente correlato con la trigliceridemia, criterio questo facente parte della sindrome metabolica e non dei classici fattori di rischio cardiovascolare. La correlazione tra CV e TAV e questi risultati confermano che l'eccesso di tessuto adiposo viscerale ha caratteristiche fisiopatologiche che predispongono all'instaurarsi della sindrome metabolica e soprattutto all'insorgenza di diabete mellito tipo II (103) e all'ipertensione

arteriosa. La misurazione del tessuto adiposo viscerale non è sempre applicabile nella comune pratica clinica, se non al di fuori di specifici studi.

La misurazione ecografica del volume del lobo epatico sinistro rappresenta un valido indicatore di adiposità viscerale (lo spessore del tessuto adiposo intra-addominale calcolato mediante ecografia) rispetto al peso corporeo, all'indice di massa corporea o al grasso viscerale stimato mediante misurazione della circonferenza della vita; risulta correlato con la maggior parte dei fattori di rischio della sindrome metabolica e con gli indici di citolisi epatica (72). Pertanto la correlazione lineare tra VLES e TAV (72) e la perdita della significatività statistica tra VLES e il rischio di cardiopatia ischemica e di mortalità cardiovascolare all'analisi di regressione multipla confermano che TAV e VLES sono ottimi indici predittivi di adiposità viscerale e risultano meglio correlati con lo stato di insulino resistenza e quindi con il rischio di sindrome metabolica rispetto al rischio cardiovascolare globale.

Il rapporto circonferenza vita/circonferenza fianchi è, insieme alla circonferenza vita, un parametro ampiamente utilizzato come misura indiretta dell'obesità centrale. I cut off di questo rapporto, come indicato dall'American Heart Association, sono 0,95 per il sesso maschile e 0,88 per il sesso femminile. In base ai nostri risultati questo parametro antropometrico rappresenta un indice predittivo di cardiopatia ischemica e di morbidità e mortalità cardiovascolare e la sua introduzione nell'analisi multivariata, sia includendo che escludendo la misura ecografica del tessuto adiposo viscerale, abolisce il potere predittivo della circonferenza vita. Infatti CV/CF risulta, come il tessuto adiposo viscerale, direttamente associato con i valori della pressione arteriosa sistolica e con i valori glicemici e inversamente con il colesterolo HDL, ma era anche direttamente correlato con l'età, che è un altro fattore di rischio cardiovascolare maggiore non

incluso nella definizione di sindrome metabolica. I nostri dati sul valore predittivo del CV/CF sono in accordo con quelli degli studi di popolazione che indicano che questo parametro mostra una forte associazione con i fattori di rischio cardiovascolare maggiore, quali l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito tipo II e la dislipidemia (121, 122). I nostri dati confermano, in parte e sotto certi aspetti, quanto dimostrato dallo studio INTERHEART: la più forte associazione con l'incidenza di infarto del miocardio non veniva osservata con la circonferenza della vita bensì con il rapporto vita/fianchi; questa relazione di tipo continuo veniva osservata in tutti i gruppi di popolazione arruolati nello studio indipendentemente dall'età, dal sesso, dalla razza, dalla etnia. L'IMC non presentava alcuna correlazione con l'incidenza di infarto del miocardio quando questo veniva corretto per tutti i fattori di rischio cardiovascolare (fumo di sigaretta, rapporto ApoA/ApoB, ipertensione arteriosa, diabete mellito, dieta, attività fisica, consumo di alcool e fattori psico-sociali). Andando infine a studiare la relazione tra incidenza dell'evento e il valore della circonferenza fianchi veniva sorprendentemente riscontrata una relazione inversa anche dopo correzione per i fattori di rischio cardiovascolare.

In uno ulteriore studio (123) condotto su una popolazione europea di 24508 di entrambi i sessi di età compresa tra i 45 e i 79 anni con una media di follow up di circa 9 anni veniva osservato un aumento del rischio di morbidità per malattie cardiovascolari in entrambi i sessi all'aumentare dei quintili di CV/CF anche dopo correzione per i fattori di rischio cardiovascolare e l'IMC; il rapporto CV/CF risultava indipendentemente predittivo e più potente rispetto a CV e IMC. Anche in questo studio veniva confermata la significatività dell'andamento opposto, per quanto riguarda il rischio cardiovascolare, tra CV e CF; la CF, se confrontata con la CV, può determinare importanti modificazioni per quanto

riguarda il calcolo del rischio cardiovascolare; ossia il rapporto CV/CF può essere considerato, in entrambi i sessi, un semplice ed importante indicatore del rischio cardiovascolare dal momento che tiene conto contemporaneamente degli effetti opposti apportati dal tessuto adiposo localizzato a livello centrale e periferico. Questo studio conferma i risultati di precedenti studi condotti sia sul sesso maschile (124, 125) che femminile (126, 117) e nella popolazione anziana (127). La superiorità del CV/CF potrebbe essere spiegata dal fatto che CV da solo non può discriminare la quantità di tessuto adiposo sottocutaneo da quello viscerale, mentre CV/CF è una misura che permette di normalizzare CV per la quantità di tessuto adiposo sottocutaneo rappresentata dal valore della circonferenza fianchi. Pertanto CV/CF fornisce una misura del rapporto tra tessuto adiposo a livello centrale, “sfavorevole” dal punto di vista metabolico, e il tessuto adiposo periferico, potenzialmente “protettivo” (104). I due opposti effetti metabolici sul rischio cardiovascolare determinati dal tessuto adiposo addominale e da quello periferico potrebbero essere correlati alle differenti caratteristiche biochimiche del tessuto adiposo localizzato in queste regioni e alle differenze nella secrezione di adipocitochine che influenzano il profilo metabolico e/o cardiovascolare. Per una determinata quantità di tessuto adiposo localizzato a livello addominale il tessuto adiposo a livello della regione gluteo-femorale esercita un ruolo protettivo in quanto funge da “serbatoio” per gli acidi grassi liberi circolanti in eccesso, dal momento che la regione gluteo-femorale è predisposta in maggior misura alla captazione e all’immagazzinamento degli acidi grassi liberi rispetto alla loro pronta liberazione in circolo. Pertanto l’immagazzinamento degli acidi grassi a livello periferico eviterebbe l’accumulo in eccesso in regioni ectopiche. Inoltre la misurazione della circonferenza vita e quindi il rapporto CV/CF tiene conto della massa muscolare a livello dei glutei e potrebbe essere un indicatore della massa

muscolare totale, che è inversamente correlata ad alterazioni metaboliche, quali l'insulino resistenza. Pertanto un valore di CV/CF più elevato potrebbe essere associato non solo ad uno squilibrio tra la quantità di tessuto adiposo a livello centrale e periferico, ma anche ad una diminuzione della massa muscolare a livello della regione gluteo-femorale (116) indicando l'eventuale presenza di obesità sarcopenica, che è caratterizzata anche da una maggior incidenza di cardiopatia ischemica. (128, 129)

All'analisi di regressione multipla solo CV/CF e TAV, e non CV, risultano essere indicatori predittivi di mortalità cardiovascolare. In uno studio (130) condotto su 121700 infermiere americane di età compresa tra i 30 e i 55 anni ed esenti all'arruolamento da malattie cardiovascolari e tumori maligni è stato dimostrato come l'adiposità centrale, misurata sia con la circonferenza vita che con il rapporto vita/fianchi, è un importante indice predittivo, nella popolazione femminile, di mortalità globale, cardiovascolare e neoplastica anche dopo correzione per i fattori di rischio (età, attività fisica, consumo di alcol, fumo, familiarità per infarto del miocardio, BMI, stato di menopausa o post menopausa). Questo dato conferma i dati precedentemente pubblicati in letteratura (126) dove sia la circonferenza vita che il rapporto vita/fianchi erano significativamente associati con un maggior rischio di mortalità, soprattutto per malattie cardiovascolari. Tuttavia nello studio IOWA né CV né WHR erano significativamente associati all'aumento della mortalità per tumore dopo correzione per tutti i fattori di rischio. Nello studio di Zhang et al. è stato dimostrato un chiaro incremento lineare del rischio di mortalità globale, cardiovascolare e per tumore all'aumentare dei quintili sia di CV che di CV/CF. Il dato interessante è la conferma della relazione inversa tra il valore della circonferenza fianchi e la mortalità, soprattutto cardiovascolare, anche dopo

correzione per il valore della CV. Questo sta ad indicare che a parità di CV, un valore di CF superiore potrebbe essere associato ad un minor rischio di mortalità cardiovascolare. Inoltre l'eccesso di adiposità espresso in termini di CV e CV/CF (obesità centrale) e non di IMC (obesità in toto) è associato ad un rischio di mortalità cardiovascolare superiore nelle donne non fumatrici e non affette da malattie croniche.

Numerosi studi della letteratura hanno mostrato che pazienti con una diagnosi di sindrome metabolica (ATP III o WHO) presentano una prevalenza più elevata di malattia cardiovascolare o un rischio maggiore di svilupparla. In questi studi l'aumento del rischio di malattia cardiovascolare varia dal 30 al 400 %; questa ampia variazione è probabilmente dovuta al tipo di popolazione studiata, alla definizione adottata e dalla lunghezza del follow up. Una metanalisi (131), che raggruppa i dati di 21 studi prospettici (11 condotti negli USA e 10 in Europa) esamina l'associazione tra la sindrome metabolica (diagnosticata secondo i criteri di WHO e dell'ATP III) e l'aumento del rischio di mortalità globale, mortalità cardiovascolare e morbidità cardiovascolare. La prevalenza della sindrome metabolica varia dall'8,8 % al 92,3 % e la prevalenza più elevata viene osservata in 3 studi nei quali i partecipanti erano affetti da diabete mellito di tipo II. Il follow up degli studi variava dai 2,8 ai 13,5 anni. Gli individui con sindrome metabolica (diagnosticata secondo i criteri dell'ATP III) presentavano un rischio relativo di malattia cardiovascolare pari a 1,61 rispetto ai soggetti che non rispettavano questi criteri, mentre quelli con sindrome metabolica diagnosticata secondo i criteri di WHO presentavano un RR più elevato (1,82). Il calcolo del rischio, valutato solo su 14 studi condotti in popolazioni esclusivamente non diabetiche e dopo correzione per età, sesso, razza e fumo di sigaretta, rimaneva comunque significativo ma diventava 1,54. Quando i dati venivano analizzati in

base al sesso, alla lunghezza del follow up e alla presenza o meno di malattia cardiovascolare al momento dell' arruolamento, si osservava che il rischio relativo risultava più elevato nella popolazione femminile, negli studi con un follow up superiore a 5 anni e in cui venivano esclusi i soggetti con malattia cardiovascolare all'arruolamento. I soggetti con sindrome metabolica presentavano un rischio di mortalità globale di 1,35 e di mortalità cardiovascolare pari a 1,74. Inoltre la sindrome metabolica era associata ad una più elevata incidenza di malattia cardiovascolare (RR 1,53), di cardiopatia ischemica (RR 1,52) e ictus (RR 1,76).

In DECODE Study (132, 133), che analizzava una popolazione europea di uomini e donne affetta da sindrome metabolica secondo la definizione WHO, ma non diabetica, veniva osservato un aumento del rischio di mortalità per tutte le cause e per malattie cardiovascolari. Il rischio relativo di mortalità per tutte le cause e per mortalità cardiovascolare per i soggetti affetti da sindrome metabolica rispetto a quelli che non lo erano era, rispettivamente, 1,44 e 2,26 per il sesso maschile e 1,38 e 2,78 per il sesso femminile dopo correzione per età, colesterolemia e abitudine al fumo.

Questa conclusione non è sorprendente dal momento che i singoli componenti della sindrome sono ritenuti fattori di rischio cardiovascolare maggiori e nel momento in cui questi fattori di rischio coesistono simultaneamente aumenta la probabilità che si verifichino gli eventi avversi. Le definizioni di sindrome metabolica ATP III, IDF e WHO hanno una simile abilità nel predire il rischio di malattia cardiovascolare e diabete anche se con diversa sensibilità. La sindrome metabolica è un semplice metodo che può essere utilizzato per identificare soggetti che non sono affetti da malattia cardiovascolare o da altri fattori di rischio cardiovascolare e comunque presentano un aumentato rischio cardiovascolare (134).



La sindrome metabolica è associata con l'aumento del rischio di diabete mellito (135) e di malattia cardiovascolare (136, 137, 138, 139). Tuttavia, nonostante studi epidemiologici abbiano dimostrato che soggetti affetti da sindrome metabolica, qualunque sia la definizione utilizzata, presentano un rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare più elevato rispetto ai soggetti non affetti, la valutazione del rischio cardiovascolare assoluto è principalmente determinato dalla presenza o assenza dei tradizionali fattori di rischio; quindi, rispettare i criteri della sindrome metabolica non significa necessariamente presentare il medesimo aumento del rischio cardiovascolare (131).

Alcuni autori hanno comparato il valore predittivo della sindrome metabolica con quello dell'algoritmo di Framingham per il calcolo del rischio cardiovascolare.

Wilson et al. (83), utilizzando l'algoritmo di Framingham, non hanno ottenuto ulteriori informazioni quando alcuni fattori della sindrome venivano aggiunti o sostituiti (obesità centrale e trigliceridemia). L'algoritmo di Framingham presenta un valore predittivo maggiore rispetto alla sindrome metabolica per il rischio di insorgenza di malattia cardiovascolare (140, 141, 142) in soggetti non affetti né da diabete mellito tipo II o malattia cardiovascolare all'arruolamento.

Pertanto la sindrome metabolica deve essere considerata una alterazione asintomatica il cui significato e utilità clinica devono essere riferiti alla sua abilità ad identificare precocemente soggetti predisposti a manifestare diabete o malattie cardiovascolari (utile in prevenzione primaria); l'aumento del rischio cardiovascolare comincia con la condizione di insulino-resistenza, una condizione silente che inizia molti anni prima della diagnosi di diabete mellito tipo II

conclamato (143, 144, 145) e che rappresenta uno dei fattori di rischio cardiovascolare maggiori.

La sindrome metabolica (142) rimane il più potente e sensibile indice predittivo per il rischio di diabete mellito tipo II. Questo è dovuto all'inclusione nella definizione di sindrome metabolica di fattori di rischio noti per l'insorgenza di diabete mellito tipo II, quali la circonferenza vita e i livelli elevati di glicemia, che peraltro non sono inclusi nell'algoritmo di Framingham. Questo dato è confermato dai risultati del nostro studio dove la CV correla direttamente con la glicemia, la PAS e inversamente con il colesterolo HDL. L'esclusione dell'obesità e degli elevati livelli di glicemia dalla definizione di SM riduce la sensibilità della SM per il calcolo del rischio di diabete dal 50 % ad un valore poco superiore al 30 %. L'algoritmo di Framingham, come confermato anche dai nostri risultati rappresenta un indice significativamente migliore nel predire la malattia cardiovascolare anche rispetto all'utilizzo del numero dei criteri diagnostici della sindrome metabolica.

Per porre diagnosi di sindrome metabolica un individuo deve rispettare 3 dei 5 criteri (di cui nell'ATP III sono indifferenti, mentre nel WHO e nell>IDF 1 è obbligatorio). Da qui si deduce che ci sono 16 possibili combinazioni per porre la diagnosi di sindrome metabolica per l'ATP III e 11 per WHO. Non tutte le combinazioni che conducono alla diagnosi di sindrome metabolica presentano lo stesso rischio e alcuni criteri inclusi nella definizione hanno maggior valore predittivo dal punto di vista della malattia cardiovascolare. Un esempio è l'alterazione del metabolismo del glucosio: l'alterata glicemia a digiuno, la ridotta tolleranza glucidica e il diabete mellito franco hanno importanza diversa per quanto riguarda la mortalità globale o la mortalità per cardiopatia ischemica.

Stern et al. (146) hanno dimostrato che nei soggetti con malattia cardiovascolare l'aumento dei rischi di mortalità globale e cardiovascolare associati alla sindrome metabolica erano esclusivamente dovuti all'inclusione del diabete nella definizione della sindrome (147); inoltre la presenza di un'alterata glicemia a digiuno da sola era il più potente predittore di mortalità globale e cardiovascolare in una popolazione generale rispetto a qualsiasi altro criterio della sindrome. Da qui si deduce il motivo per cui l'alterato metabolismo glucidico (in particolare il diabete) sia incluso nella definizione di sindrome metabolica, dal momento che appare essere il fattore di rischio che aumenta in modo preponderante il rischio cardiovascolare globale.

Un ulteriore quesito è se la sindrome metabolica di per sé aggiunge valore predittivo all'aumento del rischio cardiovascolare oltre al contributo dei suoi singoli componenti. In uno studio prospettico della durata di 11 anni condotto su soggetti diabetici e non esenti da malattia cardiovascolare (141) il rischio di incidenza di cardiopatia ischemica associata alla sindrome non era superiore a quella spiegata dalla presenza dei singoli componenti della sindrome. In un ulteriore studio Sattar et al. dimostrarono, con una analisi multivariata, che la sindrome metabolica non aveva un valore predittivo significativo per la cardiopatia ischemica quando corretta per i suoi singoli componenti (148). Questi lavori confermavano quanto esposto nel report del National Heart, Lung, Blood Institute (113) dove veniva indicato che aggiungere componenti della sindrome metabolica al calcolo del rischio cardiovascolare non forniva ulteriori vantaggi nella valutazione del rischio cardiovascolare globale.

Quindi se la sindrome metabolica rappresenta un cluster di fattori di rischio per la comparsa di malattie cardiovascolari, nessuna delle classificazioni esistenti tiene in considerazione i classici fattori di rischio cardiovascolare (quali

età, attività fisica e/o sedentarietà, familiarità per eventi cardiovascolari, fumo di sigaretta, sesso, colesterolo LDL). Dal momento che i criteri della sindrome metabolica possono includere individui con malattia franca o allo stato iniziale (NIDDM, ipertensione arteriosa, proteinuria, malattie cardiovascolari) è naturale che ci sia un gradiente di rischio per gli eventi cardiovascolari tra le persone con la sindrome. La definizione di sindrome metabolica raccoglie uno spettro di alterazioni, ed è molto probabile che soggetti diversi, seppur soddisfacendo i criteri diagnostici della sindrome metabolica e pur avendo la medesima combinazione, abbiano livelli diversi di rischio cardiovascolare. Al contrario gli algoritmi di Framingham e dell'UKPDS pesano lo spettro della gravità della malattia, così da ottenere un rischio più elevato o più basso.

Un altro problema è la perdita della concordanza diagnostica tra le diverse definizioni che pone il dilemma della diversa prevalenza a seconda della diversa definizione: solo il 30,6 % degli uomini e il 33,9 % delle donne presentano la sindrome metabolica rispettando più definizioni (149). Infine il diabete mellito tipo II o la malattia cardiovascolare franca dovrebbero essere esclusi dalla definizione di sindrome metabolica, dal momento che la loro inclusione non determina una utilità clinica aggiuntiva oltre a quella già presente.

Il tentativo di definire la sindrome metabolica come il risultato di un singolo processo fisiopatologico alla base di tutto è problematico. Sebbene l'insulino resistenza o l'iperinsulinemia siano chiaramente importanti aspetti della sindrome, molti altri fattori sono ritenuti importanti (citochine, fattori dell'infiammazione, fattori pro-trombotici, la disfunzione endoteliale). L'insulino resistenza potrebbe semplicemente essere una delle alterazioni, non diversa dagli altri componenti della sindrome, associata ad un altro meccanismo patogenetico sottostante legato alle alterazioni del tessuto adiposo viscerale, ad esempio lo stato

infiammatorio (150). Pertanto molti “candidati” emergenti potrebbero essere inclusi nella definizione di sindrome metabolica oltre ai criteri standard. Questo potrebbe avere un valore predittivo più potente per valutare e stratificare il rischio cardiovascolare, ottimizzando anche l'utilità clinica della definizione.

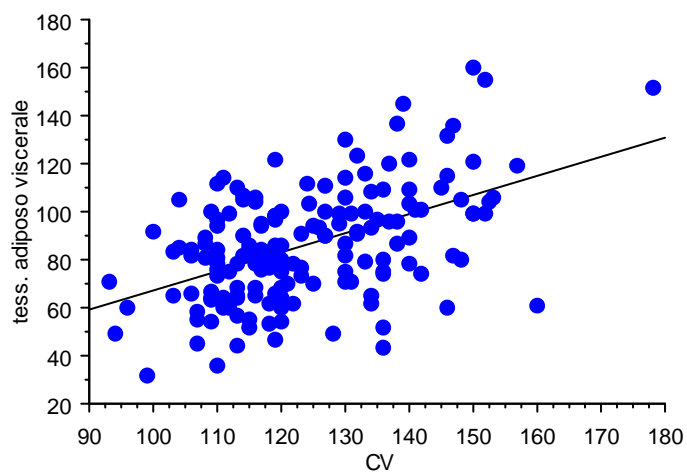
Lo studio oggetto di questa tesi presenta alcune limitazioni. L'analisi dei parametri antropometrici è “statica”, ossia non fornisce informazioni temporali relative alle misurazioni antropometriche e quindi non permette di calcolare le variazioni dei profili di rischio cardiovascolare nel tempo. Inoltre i risultati sono stati ottenuti da un campione relativamente giovane di donne obese e quindi le nostre conclusioni dovrebbero essere limitate a questa popolazione. E' necessario sottolineare come la misurazione delle circonferenze sia particolarmente difficoltosa in presenza di obesità estremamente gravi e questo potrebbe ridurre la precisione e la riproducibilità della misurazione del rapporto CV/CF (151).

Infine, sebbene CV/CF e TAV siano indicatori di morbidità e mortalità cardiovascolare, il loro valore predittivo è relativamente modesto, e ribadisce come la stratificazione del rischio nei pazienti obesi debba essere calcolata tenendo in considerazione tutti i fattori di rischio cardiovascolare.

In conclusione, non esiste un singolo parametro antropometrico che ci consenta di stabilire la gravità dell'obesità e inquadrare le comorbidità ad essa correlate. E' importante che l'IMC sia affiancato da misure relative alla distribuzione dell'eccesso adiposo. I risultati di questo studio indicano che in una popolazione di donne obese di razza bianca il grado di obesità, espresso attraverso l'IMC, non è sufficiente a predire il rischio di cardiopatia ischemica, né il rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare. Tra i parametri antropometrici indicativi della distribuzione del tessuto adiposo il rapporto circonferenza vita/circonferenza fianchi rappresenta il migliore indice predittivo dei suddetti rischi. Tale misura,

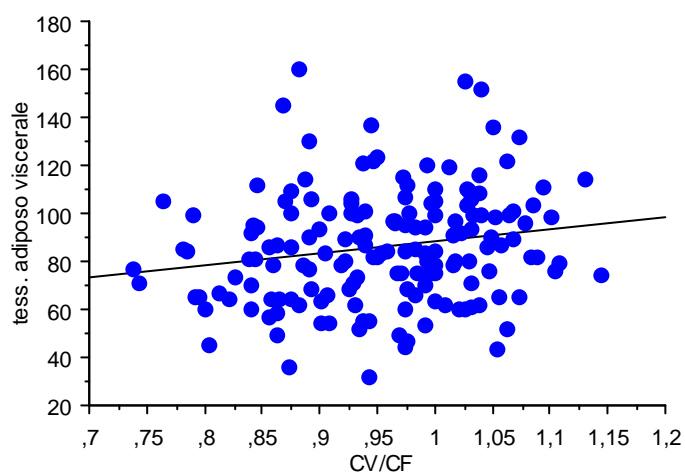
sebbene presenti un certo grado di imprecisione (nel soggetto obeso), risulta essere un parametro clinico a basso costo e facilmente rilevabile per la valutazione del rischio cardiovascolare.

## 8 - FIGURE E TABELLE



**Fig 1.**

**Correlazione lineare tra lo spessore del tessuto adiposo viscerale e CV**  
**(n=163; R= 0,499; p < 0,0001)**



**Fig 2.**

**Correlazione lineare tra lo spessore del tessuto adiposo viscerale e CV/CF**  
**(n=163; R= 0,182; p = 0,02)**

**Tabella 1**

**Caratteristiche anagrafiche, antropometriche e cliniche delle pazienti**

	<b>Media <math>\pm</math> DS</b>	<b>Range</b>
<b>Età (anni)</b>	46 $\pm$ 8	35-65
<b>Peso (Kg)</b>	111,4 $\pm$ 18,9	78 - 185
<b>Altezza (cm)</b>	160 $\pm$ 6	12 - 179
<b>IMC</b>	43,5 $\pm$ 6,9	32,1 – 66,3
<b>CV</b>	123,9 $\pm$ 14,8	93 - 178
<b>CF</b>	130,2 $\pm$ 14,3	105 - 190
<b>CV/CF</b>	0,95 $\pm$ 0,08	0,73 – 1,15
<b>Tessuto adipose viscerale (TAV) mm</b>	85,9 $\pm$ 23,6	32 - 160
<b>Volume lobo sinistro epatico (VLES) cc</b>	442,5 $\pm$ 243,8	132 – 2106
<b>Pressione arteriosa sistolica (mmHg)</b>	131 $\pm$ 13.8	90-190
<b>Pressione arteriosa diastolica (mmHg)</b>	83.2 $\pm$ 9.6	60-120
<b>Colesterolo totale (mg/dl)</b>	212 $\pm$ 40	137-381
<b>HDL-Colesterolo (mg/dl)</b>	52 $\pm$ 12	27-95
<b>Trigliceridi (mg/dl)</b>	145 $\pm$ 78	50-577
<b>Glicemia (mg/dl)</b>	108 $\pm$ 35	48-287
<b>Fumatrici (%)</b>	28.8%	-



## TABELLA 2

**Correlazioni lineari tra rischio di cardiopatia ischemica, morbidità e mortalità cardiovascolare (espressi in logaritmo) e i vari parametrici antropometrici.**

	<b>Algoritmo Framingham (LOG)</b>	<b>Algoritmo Progetto Cuore (LOG)</b>	<b>SCORE (LOG)</b>
<i>Peso</i>	NS	NS	NS
<b>IMC</b>	NS	NS	NS
<b>Circonferenza fianchi (CF)</b>	NS	NS	NS
<b>Circonferenza vita (CV)</b>	<b>r = 0.22; p 0,0045</b>	<b>r = 0.29; p 0,0002</b>	<b>r = 0.22; p 0,005</b>
<b>Spessore tessuto adiposo viscerale (TAV)</b>	<b>r = 0.38; p &lt; 0,0001</b>	<b>r = 0.32; p &lt; 0,0001</b>	<b>r = 0.23; p 0,0035</b>
<b>CV/CF</b>	<b>r = 0.36; p &lt; 0,0001</b>	<b>r = 0.35; p &lt; 0,0001</b>	<b>r = 0.29; p 0,0002</b>
<b>Volume lobo epatico sinistro (VLES)</b>	<b>r = 0.243; p 0,0017</b>	<b>r = 0.238; p 0,0022</b>	NS

### TABELLA 3

Analisi di regressione multipla tra l'algoritmo di Framingham, l'algoritmo del Progetto Cuore e il rischio di mortalità cardiovascolare (espressi come logaritmo) come variabili dipendenti e vari parametri antropometrici come variabili indipendenti

#### Algoritmo di Framingham

	<b><math>\beta(i)</math> coefficiente</b>	<b>P</b>
<b>Peso corporeo</b>	- 0.00032	< 0.01
<b>CV/CF</b>	0.848	< 0.01
<b>TAV</b>	0.00495	< 0.01
	P < 0.01	r <sup>2</sup> totale = 0.27

#### Algoritmo Progetto Cuore

	<b><math>\beta(i)</math> coefficiente</b>	<b>P</b>
<b>CV/CF</b>	1.4332	< 0.01
<b>TAV</b>	0.004	< 0.01
	P < 0.01	r <sup>2</sup> totale = 0.19

#### SCORE

	<b><math>\beta(i)</math> coefficiente</b>	<b>P</b>
<b>CV/CF</b>	1.99	< 0.01
<b>TAV</b>	0.005	< 0.01
	P < 0.01	r <sup>2</sup> totale = 0.11

## TABELLA 4

**A) Analisi di regressione lineare tra gli indici antropometrici e i singoli fattori di rischio cardiovascolari ad eccezione del fumo.**

	<b>CV/CF</b>	<b>TAV</b>	<b>CV</b>
<b>Età (anni)</b>	<b>p = 0,0015</b> <b>r = 0.247</b>	NS	NS
<b>Pressione Sistolica (mmHg)</b>	<b>p = 0,016</b> <b>r = 0.189</b>	<b>p = 0,0011</b> <b>r = 0.254</b>	<b>p &lt; 0,0001</b> <b>r = 0.308</b>
<b>Pressione Diastolica (mmHg)</b>	NS	NS	NS
<b>Colesterolo totale (mg/dl)</b>	NS	NS	NS
<b>HDL colesterolo (mg/dl)</b>	<b>p = 0,034</b> <b>r = - 0.166</b>	<b>p = 0,022</b> <b>r = - 0.179</b>	NS
<b>LDL colesterolo (mg/dl)</b>	r = 0.06	NS	NS
<b>Glicemia (logaritmo)</b>	<b>p = 0,015</b> <b>r = 0.192</b>	<b>p &lt; 0,0001</b> <b>r = 0.359</b>	<b>P = 0,042</b> <b>r = 0.16</b>

**B) Analisi di regressione lineare tra gli indici antropometrici e la trigliceridemia**

	<b>CV/CF</b>	<b>TAV</b>	<b>CV</b>
<b>Trigliceridemia (mg/dl)</b>	NS	<b>p = 0,0041</b> <b>r = 0.224</b>	NS

**Tabella 5**

**Differenze tra i rischi di morbidità e mortalità cardiovascolare e gli indici antropometrici nelle pazienti che rispettano o meno la definizione di sindrome metabolica mediante le 2 definizioni: ATP III (A) e IDF (B).**

**(A)**

	<b>ATP III (+)</b>	<b>ATP III (-)</b>	<b>p</b>
<b>Rischio Framingham</b>	10,98 ± 6,47	7,66 ± 4,33	0,0002
<b>Rischio Progetto Cuore</b>	2,12 ± 2,02	1,24 ± 1,25	0,0014
<b>SCORE</b>	0,49 ± 0,66	0,39 ± 0,61	NS
<b>CV/CF</b>	0,97 ± 0,07	0,93 ± 0,09	0,0016
<b>TAV (mm)</b>	92,8 ± 24,7	77,6 ± 19,3	< 0,0001
<b>VLES (cc)</b>	521,3 ± 276,1	347,6 ± 152,8	< 0,0001

**(B)**

	<b>IDF (+)</b>	<b>IDF ( - )</b>	<b>p</b>
<b>Rischio Framingham</b>	10,6 ± 6,3	7,7 ± 4,5	0,0016
<b>Rischio Progetto Cuore</b>	2 ± 1,97	1,25 ± 1,28	0,006
<b>SCORE</b>	0,48 ± 0,64	0,40 ± 0,64	NS
<b>CV/CF</b>	0,96 ± 0,07	0,93 ± 0,09	0,015
<b>TAV (mm)</b>	90,8 ± 25,2	78,4 ± 18,8	0,0009
<b>VLES (cc)</b>	509,4 ± 271	338,9 ± 143,8	< 0,0001

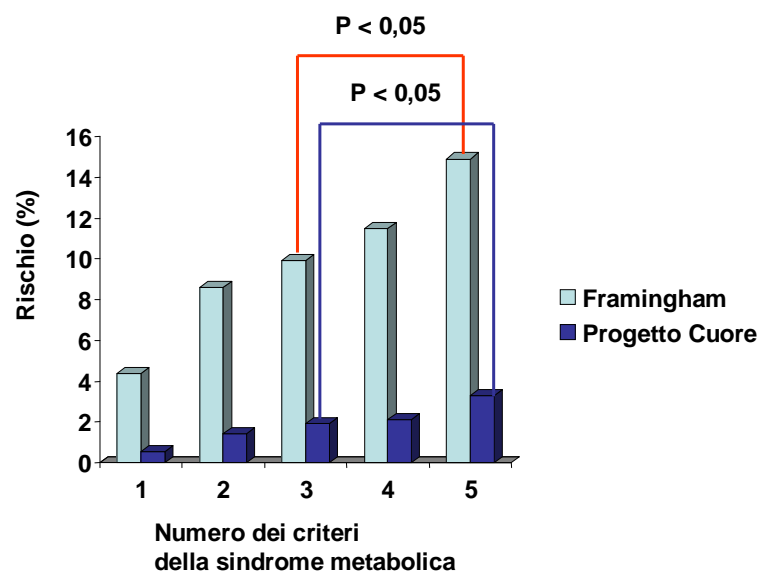
**Tabella 6**

**A) Prevalenza dei singoli criteri della sindrome metabolica nei pazienti che rispettano la diagnosi secondo la definizione ATP III (n=89)**

<b>Criterio</b>	<b>n (%)</b>
<b>CV (<math>\geq 88</math> cm)</b>	<b>89/89 (100 %)</b>
<b>Glicemia (<math>&gt; 110</math> mg/dl)</b>	<b>43 (48,3 %) di cui 22 con diagnosi di NIDDM e 4 con glic <math>&lt; 110</math> e diagnosi di NIDDM</b>
<b>Colestrolo HDL (<math>&lt; 50</math> mg/dl)</b>	<b>64 (71,9 %) di cui 1 in terapia con statine e 2 con HDL-C <math>&gt; 50</math> in tp con statine</b>
<b>Trigliceridi (<math>\geq 150</math> mg/dl)</b>	<b>47 (52,8 %) di cui 2 in terapia con statine e 1 con TG <math>&lt; 150</math> in tp con statine</b>
<b>PAS <math>\geq 130</math> e/o PAD <math>\geq 85</math> mmHg</b>	<b>79 (88,7 %), di cui 7 con PA nella norma in terapia medica</b>

**B) Prevalenza dei singoli criteri della sindrome metabolica nei pazienti che rispettano la diagnosi secondo la definizione IDF (n=99)**

<b>Criterio</b>	<b>n (%)</b>
<b>CV (<math>\geq 80</math> cm)</b>	<b>99/99 (100%)</b>
<b>Glicemia (<math>&gt; 100</math>)</b>	<b>72 (72,7 %) di cui 23 con diagnosi di NIDDM e 2 con glic <math>&lt; 100</math> e diagnosi di NIDDM</b>
<b>Colestrolo HDL (<math>&lt; 50</math>)</b>	<b>66 (66,6 %) di cui 1 in terapia con statine e 2 con HDL - C <math>&gt; 50</math> in tp con statine</b>
<b>Trigliceridi (<math>\geq 150</math>)</b>	<b>49 (49,4 %) di cui 2 in terapia con statine e 1 con TG <math>&lt; 150</math> ma in tp con statine</b>
<b>PAS <math>\geq 130</math> e PAD <math>\geq 85</math> mmHg</b>	<b>85 (85,8 %), di cui 7 con PA normale, ma in terapia medica</b>



**Fig 3.**

**Rischio medio di morbidità cardiovascolare (calcolato secondo l'algoritmo di Framingham e l'algoritmo del Progetto Cuore) in relazione al numero dei criteri della sindrome metabolica secondo ATP III**

## 9 - BIBLIOGRAFIA

- 1) Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med*. 1995;333:677-685.
- 2) WHO consultation on obesity. Geneva: World Health organisation. Obesity preventing and managing the global epidemic. Report of a Health organization, 1998.
- 3) Steven A. Schroeder. We can do better – improving the health of the American people. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1221 – 1228.
- 4) Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of the life lost due to obesity. *JAMA* 2003; 289: 187 – 193.
- 5) Peters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Marmot AA, Bonneux I. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med*. 2003; 138: 24 – 32.
- 6) Ferruccio Santini, Giovanna Scartabelli, Aldo Pinchera. *Obesità 2006: rapporto su una pandemia* (pubblicato sul sito della società italiana dell'obesità: [www.sio-obesità.org/documents/sio](http://www.sio-obesità.org/documents/sio))
- 7) Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, Hayflick L, Butler RN, Allison DB, Ludwig DS. A potential decline in life

expendancy in the united states in the 21st century. N Engl J Med 2005; 352: 11: 1138- 1145

- 8) Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. JAMA 2006; 295:1549-55.
- 9) “Condizioni di salute, fattori di rischio e ricorso ai servizi sanitari”. Dati ISTAT pubblicati nel Marzo 2007
- 10) F. Santini, M. Brunetti, C. Lippi, R. Jaccheri, G. Scartabelli, R. Valeriano, F. Valenti, E. Macchi, E. Griesi, C. Verdiani, A. Marsili, M. Giannetti, G. Ceccarini, M. Biddau, F. Lemmi, C. Canu, E. Virgone, G. Baracchini, A. Pinchera. Indagine epidemiologica sulla prevalenza del sovrappeso e dell’obesità nella popolazione scolare pisana. Toscana Medica, n° 4 Aprile 2004, 9 -12.
- 11) Serdula MK, Ivery D, Coates RJ, Freedman DS, Williamson DF, Byers T. Do obese children become obese adults? A review of the literature. Prev. Med. 1993; 22: 167-177.
- 12) Braddon FEM, Rodgers B, Wadsworth MEJ, Davies JMC. Onset of obesity in a 36 year birth cohort study. Br. Med. J. 1986; 293: 299-303.
- 13) Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. N. Engl. J. Med. 1992; 327: 1350-1355.



- 14) Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999; 103: 1175-1182.
- 15) Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2001; 108: 712-718.
- 16) Dietz WH. Childhood weight affects adult morbidity and mortality. *J. Nutr.* 1998; 128: 411S-414S.
- 17) Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Weight, weight change and coronary heart disease in women. Risk within the “normal” weight range. *JAMA* 1995; 273: 461-465.
- 18) G. Scartabelli, G. Ceccarini, R. Valeriano, S. Pistoia, R. Centoni, C. Lippi, R. Iaccheri, A. Marsili, R. Cionini, E. Pucci, L. Chiovato, P. Vitti, A. Pinchera, F. Santini. Studio sull’obesità ad esordio in età infantile. Abstract SIO 2002.
- 19) Christakis NA and Fowler JH. The Spread of obesity in a large Social network over 32 Years. *N Engl J med* 2007; 357: 370 – 379
- 20) Santini F. Fierabracci P. *L’endocrinologo*, pag 39 - 40

- 21) Ferruccio Santini, Aldo Pinchera, Alessandro Marsili, Giovanni Ceccarini, Maria Grazia Castagna, Rocco Valeriano, Monica Giannetti, Donatella Taddei, Roberta Centoni, Giovanna Scartabelli, Teresa Rago, Claudia Mammoli, Rossella Elisei and Paolo Vitti. Lean Body Mass Is a Major Determinant of Levothyroxine Dosage in the Treatment of Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 90:124-127, 2005.
- 22) Fierabracci P, Santini F, Anselmino M, Ricco I, Galli G, Martinelli S., Scartabelli G., Valeriano R., Salvetti G., Marsili A., Giannetti M., Pucci A., Solito B., Lamacchia M., Franceschi S., Di Salvo C., Rossi M., Pinchera A. Valutazione endocrinologica dei pazienti obesi candidati alla chirurgia bariatrica.
- 23) Dietz WH. Overweight in childhood and adolescence. *N Engl J Medicine* 2004; 350: 855-7.
- 24) Margherita Maffei, Giovanna Scartabelli, Ferruccio Santini. Obesità e sistema endocrino, 2006 - Genetica dell'obesità, Cap 3, pag. 25 – 47
- 25) Leibel RL, Chung WK, Chun SC. The molecular genetics of rodent single gene obesities. *J. Biol Chem* 1997; 272: 31937 – 40
- 26) Ferruccio Santini, Margherita Maffei, Giovanni Ceccarini, Caterina Pelosini, Giovanna Scartabelli, Veronica Rosellini, Chiara Chiellini, Alessandro Marsili, Simonetta Lisi, Massimo Tonacchera, Patrizia Agretti, Luca Chiovato, Claudia Mammoli, Paolo Vitti, and Aldo Pinchera. Genetic

Screening for Melanocortin-4 Receptor Mutations in a Cohort of Italian Obese Patients: Description and Functional Characterization of a Novel Mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 904-908, 2004.

- 27) Garg A. regional adiposità and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4206 – 4210, 2004
  
- 28) Lonnqvist F, Thorne A, Large V, Arner P. Sex differences in visceral fat lipolysis and metabolic complications of obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1472 – 1480
  
- 29) Waichenberg BL Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews* 2000; 21: 697 – 738.
  
- 30) Banerji MA, Lebowitz J, Chaiken RL, Gordon D, Kral JG, Lebowitz HE. Relationship of visceral adipose tissue and glucose disposal is independent of sex, in black NIDDM subjects. *Am. J. Physiol* 1997; 273: E 425 – 432.
  
- 31) Boden G, Chen X. Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non insulin dependent diabetes. *J Clin Invest* 1995; 96: 1261 - 1268
  
- 32) Chudek J, Wiecek A. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. *Pharmacol Rep.* 2006;58 Suppl:81-88.

- 33) Matsuzawa Y. White adipose tissue and cardiovascular disease. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 19: 637 – 647.
- 34) Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548 – 2556
- 35) Pi-Sunier FX The relation of adipose tissue to cardiometabolic Risk *Clinical Cornerstone* 2006; S 14- S 23
- 36) Qiao Q, gao W, Zhang L, Nyamdorj R and Tuomilehto. Metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann. Clin. Biochem* 2007; 44: 232-263
- 37) Gustafson B, Hammarstedt A., Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue. A culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2276 - 2283
- 38) P. Fischer-Posovszky, Wabitsch M., Hochberg Z. Endocrinology of adipose tissue- An update *Horm Metab Res* 2007; 39: 314-321
- 39) Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444:881-887.
- 40) Masuzaki H., Ogawa Y., isse N., Satoh N., Okazaki T., Shigemoto M., Mori K., Tamura N., Hosoda K., Yoshimasa Y., Jingami H., Kawada T., Nakao K.

Human obese gene expression. Adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes* 1995; 44: 855-858.

- 41) Considine R. V., Sinha M.K., Heiman M. L., Kriauciunas A., Stephens T. W., Nyce M. R., Ohannesian J. P., Marco C. C., McKee L. J., Bauer T. L., Caro J.F. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334:292-295.
- 42) Montague C. T., Prins J. B., Sanders L., Digby J. E., O'Rahilly S. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression. Implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes* 1997; 46: 342-347.
- 43) Lonnqvist F., Nordfors L., Jansson M., Thorne A., Schalling M., Arner P. Leptin secretion from adipose tissue in women. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 2398-2404.
- 44) Clement K., Vaisse C., Lahlou N., Cabrol S., Pelloux V., Cassuto D., Gormelen M., Dina C., Chambaz J., Lacorte J-M., Basdevant A., Bougneres P., Lebouc Y., Froguel P., Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction *Nature* 1998; 392:398-401.
- 45) Matson CA, Wiater MF, Weigle DS. Leptin and the regulation of body adiposity. *Diabetes Reviews* 1996; 4: 488-508.

- 46) Flier JS. What's in a name? In search of leptin's physiologic role? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 1407-1413.
- 47) Ahima RS, Kelly J, Elmquist JK, Flier JS. Distinct physiologic and neuronal responses to decreased leptin and mild hyperleptinemia. *Endocrinology* 1999; 140: 4923-4931.
- 48) Cone RD. Editorial: the ups and downs of leptin action. *Endocrinology* 1999; 140: 4921-4922.
- 49) F. Santini, A. Marsili, C. Mammoli, R. Valeriano, G. Scartabelli, C. Pelosini, M. Giannetti, R. Centoni, P. Vitti and A. Pinchera. Serum concentrations of adiponectin and leptin in patients with thyroid dysfunctions. *J. Endocrinol. Invest.* 27: RC5-RC7, 2004
- 50) Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, Funahashi T, Ouchi N, Walsh K. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanism. *Nat Med* 2005; 11:1096- 1103
- 51) Chiellini C., Bertacca A., Novelli SE, et al. Obesity modulates the expression of haptoglobin in the white adipose tissue via TNF alfa. *J cell. Physiol* 2002; 190: 251- 258
- 52) C. Chiellini, F. Santini, A. Marsili, P. Berti, A. Bertacca, C. Pelosini, G. Scartabelli, E. Pardini, J. López-Soriano, R. Centoni, A.M. Ciccarone, L.

Benzi, P. Vitti, S. Del Prato, A. Pinchera, and M. Maffei. Serum Haptoglobin: a Novel Marker of Adiposity in Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:2678-2683, 2004.

- 53) Cid MC, Grant DS, Hoffman GS, Auerbach R, Fauci AS, Kleinman HK. Identification of haptoglobin as an angiogenic factor in sera from patients with systemic vasculitis. *J Clin Invest* 1993; 91: 977-985
- 54) Galli Giulia, Santini Ferruccio, Scartabelli Giovanna, Fierabracci Paola, Salvetti Guido, Giannetti Monica, Funicello Marcella, Vottari Teresa, Pelosini Caterina, Martinelli Silvia, Ruocco Lucia, Maffei Margherita, Pinchera Aldo. Serum haptoglobin (Hp) is a marker of visceral obesity
- 55) I. Ricco, P. Fierabracci, G. Scartabelli, S. Martinelli, G. salvetti, A. Pucci, G. Galli, R. Valeriano, M. Maffei, M. Anselmino, A. Pinchera, F. Santini. Variazione dell'aptoglobina sierica e della composizione corporea in soggetti obesi sottoposti ad intervento di bendaggio gastrico regolabile.
- 56) Lauer MS, Anderson KM, Levy D. Influence of contemporary versus 30-year blood pressure levels on left ventricular mass and geometry: The Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 18:1295-1296.
- 57) Peterson LR, Waggoner AD, Schechtman KB, Meyer T, Gropler RJ, Barzilai B, Davila-Roman VG. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:1399-1404.

- 58) Crisostomo LL, Araujo LM, Camara E. Comparison of left ventricular mass and function in obese versus nonobese women < 40 years of age. *Am J Cardiol.* 1999; 84: 1127-1129.
- 59) Iacobellis G. True uncomplicated obesity is not related to increased left ventricular mass and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 2257.
- 60) Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Adapted changes in left ventricular structure and function in severe uncomplicated obesity. *Obes Res.* 2004; 12: 1616-1621.
- 61) Iacobellis G, Ribaudo MC, Leto G, Zappaterreno A, Vecchi E, Di Mario U, Leonetti F. Adapted changes in left ventricular structure and function in severe uncomplicated obesity. *Obes Res.* 2002; 10: 767-773.
- 62) Krishnan R, Becker RJ, Beighley LM, Lopez-Candales A. Impact of body mass index on markers of left ventricular thickness and mass calculation: results of a pilot analysis. *Echocardiography.* 2005; 22:203-210.
- 63) Fruhbeck G, the adipose tissue as a source of vasoactive factors. *Curr med Chem-Cardiovasc Hematol Agents* 2004; 2: 197-208



- 64) Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomical, biomolecular and clinical relation to the heart. *Nat Cardiovasc Clin Pract Medical* 2005; 2: 536 - 543
- 65) Di Bello V, Santini F, Di Cori A, Pucci A, Palagi C, Delle Donne MG, Fierabracci P, Marsili A, Talini E, Giannetti M, Biadi O, Balbarini A, Mariani M, Pinchera A. Obesity cardiomyopathy: is it a reality? An ultrasonic tissue characterization study. *J Am Soc Echocardiography*. 2006; 19: 1063-1071.
- 66) Di Bello V, Santini F, Di Cori A, Pucci A, Talini E, Palagi C, Delle Donne MG, Marsili A, Fierabracci P, Valeriano R, Scaratabelli G, Giannetti M, Anselmino M, Pinchera A, Mariani M. Effects of Bariatric Surgery on Early Myocardial Alterations in Adult Severely Obese Subjects. *Cardiology*. 2007; 109:241-248.
- 67) Thomas EL, Hamilton G, Patel N, O'Dwyer R, Doré CJ, Goldin RD, Bell JD, Taylor-Robinson SD. Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Gut*. 2005 Jan;54(1): 122-7.
- 68) Kotronen A, Vehkavaara S, Seppala-Lindroos A, Bergholm R, Yki-Jarvinen H. Effect of liver fat on insulin clearance . *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 293 (6): E 1709 - 1715

- 69) Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002 Apr 18;346(16):1221-31.
- 70) Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH, Abrams GA. Spectrum of NAFLD and diagnostic implications of the proposed new normal range for serum ALT in obese women. *Hepatology*. 2005 Sep;42(3):650-6.
- 71) Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999 Jun;116(6):1413-9.
- 72) Santini F, Giannetti M, Mazzeo S, Fierabracci P, Scartabelli G, Marsili A, Valeriano R, Pucci A, Anselmino M, Zampa V, Vitti P, Pinchera A. Ultrasonographic evaluation of liver volume and the metabolic syndrome in obese women. *J Endocrinol Invest*. 2007 Feb;30(2):104-10.
- 73) Giannetti Monica, Santini Ferruccio, Fierabracci Paola, Anselmino Marco, Solito Biagio, Scartabelli Giovanna, Marsili Alessandro, Ricco Ilaria, Galli Giulia, Pinchera Aldo. Weight loss, metabolic improvement and reduction of liver volume in obese women after gastric banding.
- 74) Busetto L, Tregnaghi A, De Marchi F, Segato G, Foletto M, Sergi G, Favretti F, Lise M, Enzi G. Liver volume and visceral obesity in women with hepatic steatosis undergoing gastric banding. *Obes Res*. 2002 May;10(5):408-11.

- 75) Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology*. 2004 Jun;39(6):1647-54.
- 76) Qureshi K, Abrams GA metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3540 – 3553
- 77) Drapeau V, Lemieux I, Richard D, Bergeron J, Tremblay A, Biron S, Marceau P, Mauriege P. Waist circumference is useless to assess the prevalence of metabolic abnormalities in severely obese women. *Obes Surg*. 2007 Jul;17(7):905-9.
- 78) Wolk R, Gami AS, Touchard AG and Somers VK. Sleep and cardiovascular disease. *Curr probl Cardiol* 2005; 625- 662
- 79) Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea. The chicken or the egg ?. *Diabetese care* 2008; 31: S 303 – S 309
- 80) Alam I, Lewis K, Stephens JW and Baxter N. Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states. *Obesity reviews* 2006; 8: 119-127
- 81) Yun AJ, Lee PY, Bazar KA Autonomic dysregulation as a basis of cardiovascular disturbances associated with obstructive sleep apnoea and

other conditions of chronic hypoxia, hypercapnia and acidosis. Med Hypothesis 2004; 62: 825-856

- 82) Scartabelli G., Santini F., Palla A., Giannetti M., Fierabracci P., Pucci A., Valeriano R., Marsili A., Carpené N., Di Giorgio M., Vitti P., Pinchera A.  
Relevance of sleep-disordered breathing in patients with severe obesity.
- 83) Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998;97:1837-1847.
- 84) Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, Ferrario M, Pilotto L, Segà R, Cesana G, Giampaoli S. [Evaluation of the global cardiovascular absolute risk: the Progetto CUORE individual score]. Ann. Ist. Super. Sanità. 2004;40:393-399.
- 85) Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003;24:987-1003.
- 86) Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and

Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).  
JAMA 2001;285:2486–97.

- 87) Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366:1059–1062.
- 88) Rader DJ. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 2007;120: S12-18.
- 89) Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 288:H2031-2041
- 90) S. Tonstad Identifying obese women most at risk from cardiovascular disease. *International Journal of Obesity* 2007; 31: S 19 – S 25
- 91) Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006; 444:840-846.
- 92) Taddei S, Ghiadoni L, Salvetti G, Virdis A, Salvetti A. Obesity and endothelial dysfunction. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2006; 7:715-723.
- 93) Darvall KA, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007; 33:223-233.

- 94) Esler M, Rumantir M, Wiesner G, Kaye D, Hastings J, Lambert G. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *Am J Hypertens*. 2001; 14:304S-309S.
- 95) Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, Lopez-Jimenez F. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006;368:666-678
- 96) Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard – Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann MF overweight, obesity and mortality in a large prospective cohort of person 50 to 71 years old. *N Engl J Med*. 2006; 355: 763- 778
- 97) Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW, Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999;341:1097-1105.
- 98) Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med*. 1995;333:677-685.
- 99) Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002; 162:1867-1872.

- 100) Haapanen-Niemi N, Miilunpalo S, Pasanen M, Vuori I, Oja P, Malmberg J. Body mass index, physical inactivity and low level of physical fitness as determinants of all-cause and cardiovascular disease mortality--16 y follow-up of middle-aged and elderly men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24:1465-1474.
- 101) Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2007; 298:2028-2037.
- 102) Hu FB, Willet WC, Li T, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N Engl J Med*. 2004; 351:2694-2703.
- 103) Janiszewski PM, Janssen I, Ross R. Does waist circumference predict diabetes and cardiovascular disease beyond commonly evaluated cardiometabolic risk factors ? *Diabetes Care* 2007; 30: 3105 – 3109
- 104) Giovanni de Simone and Marcello Chinali. The issue of body size between methods and substance. *Journal of Hypertension* 2008; 26: 178- 181
- 105) Ashton WD, Nanchahal K, Wood DA. Body mass index and metabolic risk factors for coronary heart disease in women. *Eur Heart J*. 2001;22:46-55.

- 106) Hall JA, French TK, Rasmusson KD, et al The paradox of obesity in patients with heart failure. *Journal of the American academy of nurse practitioners* 2005; 17: 542-546
- 107) Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994 Mar 1;73(7):460-8.
- 108) Fritschy P, Robotti G, Schneekloth G, Vock P. Measurement of liver volume by ultrasound and computed tomography. *J Clin Ultrasound.* 1983 Aug;11(6):299-303.
- 109) Fishbein M, Castro F, Cheruku S, Jain S, Webb B, Gleason T, Stevens WR. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol.* 2005 Aug;39(7):619-25.
- 110) Despres JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ.* 2001;322:716-720.
- 111) Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin. Nutr.* 2006; 83: 1237-1247.
- 112) Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insuline resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595 – 1607



- 113) Grundy SM, Brewer B, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438
- 114) Kahn SE, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Sep;28(9):2289-304. Review.
- 115) Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC and Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am. J. Clin Nutr.* 2005; 81: 555 – 563
- 116) Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA, Speizer FE, Manson JE. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 1997 Apr 1;145(7):614-9.
- 117) Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P, Razak F, Sharma AM, Anand SS. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005 Nov 5;366(9497):1640-1649.

- 118) Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE. Abdominal obesity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998; 280: 1843 – 1848
- 119) Bigaard J, Tjonneland A, Thomsen BL, Overvad K, Heitmann BL, Sorensen TI. Waist circumference, BMI, smoking, and mortality in middle-aged men and women. *Obes Res* 2003; 11: 895- 903
- 120) Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994;73:460-468.
- 121) Jee SH, Kim MT, Lee SY, Beatty TH. Segregation analysis of waist circumference, hip circumference and waist-to-hip ratio in the Korean Nationwide Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:228-233.
- 122) Dalton M, Cameron AJ, Zimmet PZ, Shaw JE, Jolley D, Dunstan DW, Welborn TA. Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. *J Intern Med.* 2003;254:555-563.
- 123) Canoy D, Boekholdt SM, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, Buchan I, Day N, Khaw KT. Body fat distribution and risk of coronary heart

disease in men and women in the european prospective investigation into cancer nutrition in norfolk cohort. *Circulation* 2007; 116: 2933- 2943

124) Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J* 2002; 23: 706 – 713

125) Rexrode KM, Buring JE, Manson JE. Abdominal and total adiposity and risk of coronary heart disease in men. *Int J Obes Relat metab Disord* 2001; 25: 1047- 1056

126) Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CP, Sellers TA, Lazovich D, Pinesas RJ. Association of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the IOWA Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2117-2128

127) Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, Ascherio A, Spiegelman D, Colditz GA, Willett WC. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol* 1995, 141: 1117- 1127

128) Frayn KN. Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. *Diabetologia* 2002; 45:1201 - 1210

129) Snijder MB, Visser M, Dekker JM, Goodpaster BH, Harris TB et al. for the ABC Study. Low subcutaneous thigh fat is a risk factor for unfavourable

glucose and lipid levels, independently of high abdominal fat. The Health ABC Study. *Diabetologia* 2005; 48: 301- 308

130) Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality. Sixteen years of follow up in US women. *Circulation* 2008; 117: 1658 – 1667

131) Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med.* 2006 Oct;119(10):812-819.

132) Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1066 – 1076

133) The DECODE Study Group, Q. Qiao. Comparison of different definition of metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia* 2006; 49: 2837 – 2846

134) Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The national cholesterol education program-adult treatment panel III, International diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes care* 2007; 30: 8-13

- 135) Poirier P., Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer X, Eckel RH.  
Obesity and cardiovascular disease : pathophysiology, Evaluation and effect  
of weight loss. *Circulation* 2006; 113: 898-918
- 136) Isomaa B., Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen  
MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the  
metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689
- 137) Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E,  
Tuomiletho J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and  
cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288:  
2709 – 2716
- 138) Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kiekshus J, Pedersen TR,  
Beere PA, Gotto AM, Clearfield M. The metabolic syndrome and risk of  
major coronary events in the Scandinavian simvastation survival study (4S)  
and the air force/texas coronary atherosclerosis prevention. *Am J Cardiol*  
2004; 93: 136-141
- 139) Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR,  
Williams GR. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary  
heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States Adults.  
*Circulation* 2004; 110: 1245 – 1250
- 140) Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does  
the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type

2 diabetes and/or cardiovascular disease ? Diabetes Care 2004; 27: 2676 – 2681

141) McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heiss G. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes Care 2005; 28: 385 – 390

142) Wannamethee SG, Shaper G, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. Arch Int Med 2005; 165: 2644 – 2650

143) Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willet WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25: 1129 - 1134

144) Hanley AJG, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease. The San Antonio Heart Study. Diabetes Care 2002; 25: 1177 – 1184.

145) Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Diabetes 2003; 52: 1210 1214

- 146) Stern MP, Williams K, Hunt KJ, Impact on diabetes/metabolic syndrome in patients with established cardiovascular disease. *Atheroscler Suppl* 2005; 6: 3-6
- 147) Hunt KJ, Resendez MA, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization Metabolic Syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1251 – 1257
- 148) Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepe J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414-419
- 149) The DECODE Study Group. Comparison of three different definitions for the metabolic syndrome in non-diabetic Europeans. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis* 2005; 5: 161-168
- 150) Wajchenberg BL and Nery M. Adipose tissue and inflammation Obesity and metabolism 2008; 8:96 – 98
- 151) Dalton M, Cameron AJ, Zimmet PZ, Shaw JE, Jolley D, Dunstan DW, Welborn TA. Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and

their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults.

*J Intern Med.* 2003;254:555-563



## **10 - RINGRAZIAMENTI**

Desidero ringraziare i Professori Aldo Pinchera, Paolo Vitti, Enio Martino per i loro indispensabili insegnamenti per la mia formazione e per la loro costante, attenta e critica supervisione nel corso di questi anni.

I miei più sinceri ringraziamenti sono rivolti al Dr. Ferruccio Santini per il suo valido e costante aiuto nella stesura di questa tesi, per i suoi preziosi consigli e per essere stato ed essere una figura indispensabile per la mia formazione.

Ringrazio il Prof. Antonio Salvetti e il Dr. Guido Salvetti per il loro prezioso contributo alla stesura di questa tesi.

Ringrazio la Dr.ssa Paola Fierabracchi per la sua disponibilità, collaborazione e gli utili consigli.

Ringrazio l'Ing. Maria Vittoria Salvetti e l'Ing. Paolo Piaggi per il loro indispensabile contributo all'analisi dei dati utilizzati per la realizzazione di questa tesi.

Ringrazio, infine, tutto il “gruppo del Centro Obesità” senza il quale non sarebbe stato possibile eseguire il lavoro scientifico di questi ultimi 8 anni.